

Über die konservative temporäre
Behandlung mit H₂-Rezeptoren-Blockern
(Cimetidin) und Somatostatin bei
gastro-intestinaler Blutung

Gerhard Theodossiades

*Des
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0069

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
ehemaliger Direktor: Prof.Dr.F.Holle
jetziger Direktor: Prof.Dr.L.Schweiberer

"Über die konservative temporäre Behandlung mit
H₂-Rezeptoren-Blockern (Cimetidin) und Somatostatin
bei gastro-intestinaler Blutung."

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Theodossiades

aus
Bad Tölz

Jahr

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.F.Holle
Mitberichterstatter: Prof.Dr.H.Welsch
Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.Juli 1985

Pathophysiologie

Ulcus ventriculi

Beim chronischen Ulcus ventriculi handelt es sich um eine bis zur Submucosa reichende Läsion der Magenschleimhaut, die mit Narbenbildung einhergeht. Es findet sich häufig zusätzlich eine chronisch-atrophische Gastritis mit pylorocardialer Expansion. Entsprechend der Ausdehnung dieses Prozesses kann es zu einer Reduktion der Fundusdrüsen und damit auch der Salzsäure-Pepsin-Sekretion kommen.

Die Magengeschwüre sind vorwiegend an der kleinen Curvatur zwischen Corpus- und Antrumschleimhaut lokalisiert. Diese Zonen stellen offensichtlich einen Locus minoris resistentiae dar. Je höher ein peptisches Ulcus sitzt, umso ausgedehnter sind die gastritischen Veränderungen und umso geringer ist die maximale Säuresekretion. Für ihre Entstehung spielt der duodeno-gastrale Reflux die Hauptrolle.

Ulcus duodeni

Beim chronischen Ulcus duodeni handelt es sich um eine bis zur Submucosa reichende Läsion der Duodenalschleimhaut mit vorwiegender Lokalisation im Anfangsteil des Duodenum, die mit Narbenbildung einhergeht.

Auch die prä- und intrapylorisch lokalisierten Ulcera werden dem Formenkreis der Duodenalulcera zugeordnet. Für die Entstehung des Ulcus duodeni spielt eine verstärkte Salzsäure-Pepsin-Sekretion die entscheidende Rolle.

Entsprechend der basalen Sekretion ist bei den Patienten mit Ulcus duodeni auch die nächtliche Säuresekretion erhöht. Die Hauptursache für die erhöhte Salzsäureproduktion ist in der quantitativen Zunahme der Belegzellen zu suchen.

Als weitere Ursache kommt ein verstärkter Gastrinanstieg nach Nahrungsmittelaufnahme in Frage. Neben den veränderten Sekretionsverhältnissen finden sich auch Motilitätsstörungen im Sinne einer exzessiv schnellen Entleerung von Mageninhalt, so daß es zu einem Mißverhältnis zwischen der Pufferkapazität der im Duodenum enthaltenen Sekrete und dem sauren Chymus kommt.

akutes Ulcus

Das akute Ulcus ist gekennzeichnet durch einen scharf begrenzten Schleimhautdefekt, der über die Muscularis mucosae hinausgeht und sowohl im Magen als auch im Duodenum lokalisiert sein kann. Das akute Ulcus unterscheidet sich vom chronisch-peptischen Ulcus durch das Fehlen von Schwielenewebe. Klinisch manifestiert es sich durch die plötzliche Blutung oder die Perforation.

hämorrhagisch-erosive Gastritis

Die hämorrhagisch-erosive Gastritis ist charakterisiert durch konfluierende Petechien der Magenschleimhaut. Bei den Magenschleimhauterosionen, die im Corpus- und im Antrumbereich auftreten können, kommt es zum Bruch des Oberflächenepithelienverbandes. Eine Erosion überschreitet nicht die Muscularis mucosae. Das Leitsymptom der Magenschleimhauterosion ist die gastrointestinale Blutung. Sie ist vasculären Ursprungs.

An der chirurgischen Poliklinik München wurden von 1976 - 1980 81 Patienten mit einer oberen gastrointestinalen Blutung behandelt.

Es handelte sich hierbei um 65 Männer und 16 Frauen (20%). Dieses Verhältnis deckt sich mit retrospektiven Studien in anderen Kliniken (63,61).

Lebensalter

Bei der Altersverteilung ergaben sich zwei Gipfel: Zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, sowie zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr, wobei der jüngste Patient 18, der älteste 90 Jahre alt war.

Ausländer

14 Patienten waren Ausländer, was 17,3% der Gesamtzahl entspricht. Ihr Durchschnittsalter betrug 38,2 Jahre. Sie sind somit eine wesentliche Ursache für den ersten Altersgipfel.

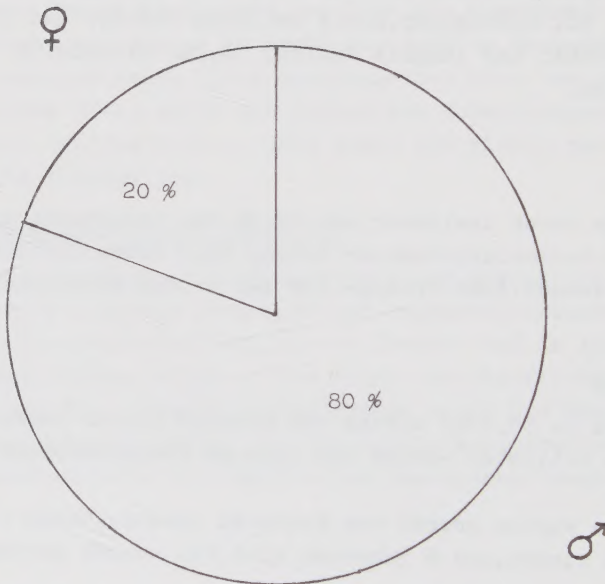
Einlieferung

24 Patienten (= 31,17%) wurden vom Notarzt primär versorgt; ebenso viele Patienten wurden von anderen Krankenhäusern zuverlegt.

23 Patienten wurden zuerst vom Hausarzt gesehen, bevor sie eingewiesen wurden, und 6 Personen sind von selbst gekommen.

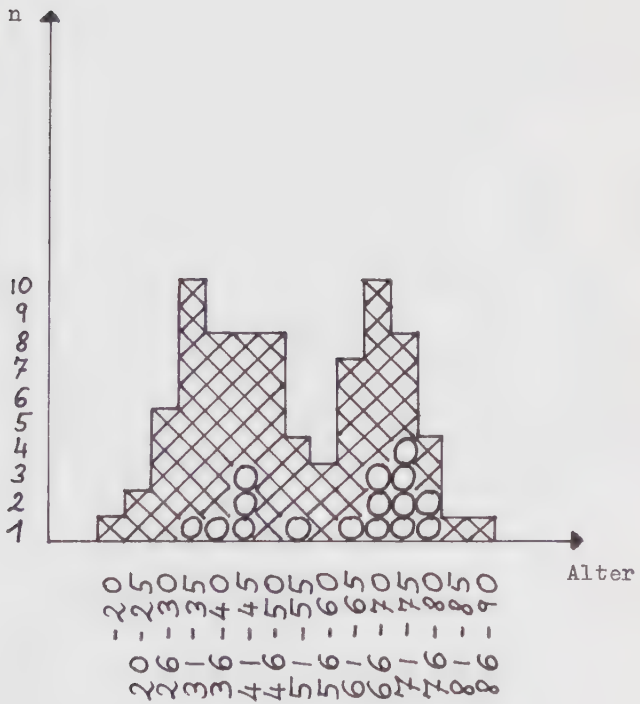
Notarzt:	24 Patienten = 31,17 %
Verlegung:	24 Patienten = 31,17 %
Hausarzt:	23 Patienten = 29,88 %
selbst:	6 Patienten = 7,78 %

Geschlechtsverteilung

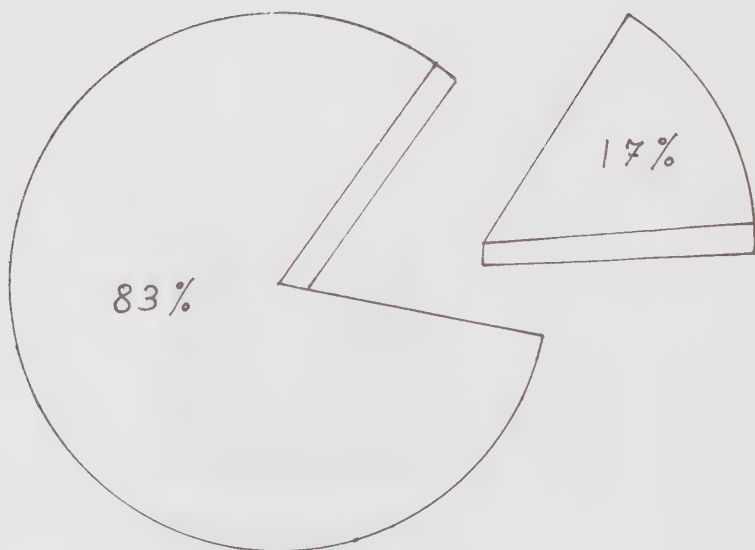


Altersverteilung

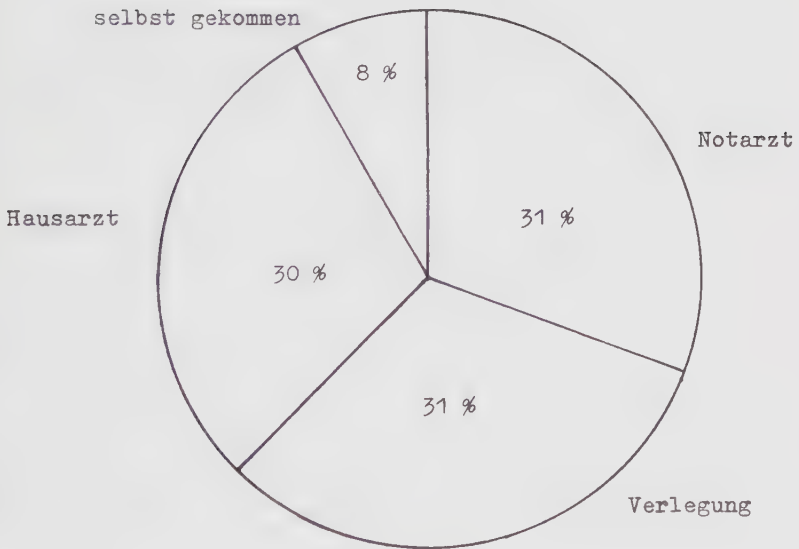
X = ♂
O = ♀



Gesamtzahl mit Ausländerbeteiligung



Einlieferung



Klinik

Häufigstes Symptom ist das Absetzen von Teerstuhl. Die Dunkelfärbung des Teerstuhls geht auf die Hämatinbildung und bakterielle Zersetzung des Blutes im Darm zurück (54).

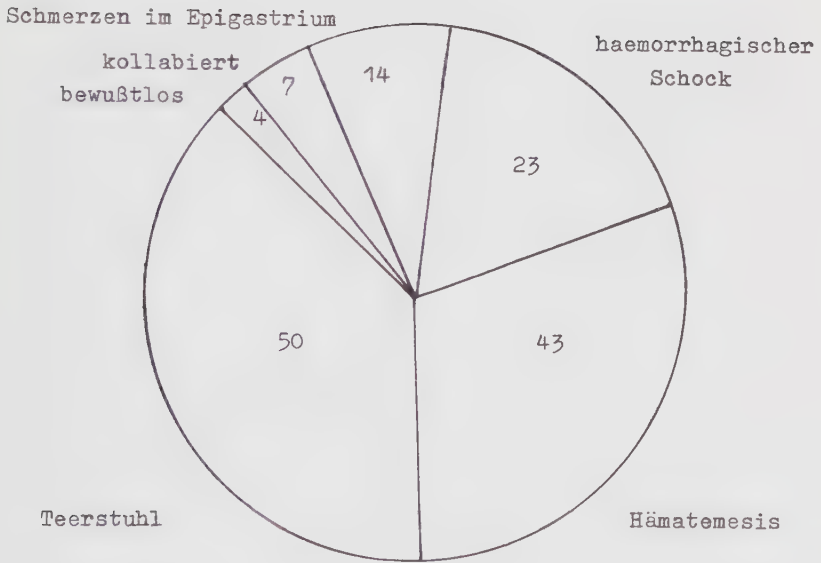
An zweiter Stelle steht die Hämatemesis. Sie tritt meist bei Blutungen des Pylorus auf, kann aber bei einer massiven Blutung auch aus dem Duodenum stammen. Je nach Dauer der Einwirkung von Salzsäure auf das Blut wechselt die Farbe des erbrochenen Blutes durch Hämatinbildung aus dem Hämoglobin von rot, dunkelrot bis schwarz. Bei Hämatemesis tritt soviel Blut in den Darm-Trakt, daß immer auch Teerstühle beobachtet werden (54).

23 Personen hatten bei Einlieferung einen hämorrhagischen Schock. Der Schock-Index war positiv mit einer Pulsfrequenz über 100/Min und RR unter 100 mmHg, was auf einen Blutverlust von mehr als einen Liter schließen läßt (55,82).

7 Personen waren kollabiert, bei Einlieferung aber wieder voll ansprechbar; 4 Personen blieben bewußtlos.

Epigastrische Schmerzen empfanden nur 14 Personen. Weitgehende Beschwerdefreiheit ist ein durchaus häufiges Symptom einer gastrointestinalen Blutung.

Zustand nach Einlieferung



Vorgeschichte

Nicht bei allen Patienten kam die gastro-intestinale Blutung aus "heiterem Himmel". 14 Patienten klagten über jahrelange "Magenbeschwerden", die sie entweder selber behandelten oder derentwegen sie vom Hausarzt Antacida verschrieben bekamen. Keiner dieser 14 Patienten wurde zuvor gastroskopisch oder radiologisch untersucht.

Bei 11 Patienten war ein Ulcus duodeni, bei 6 Patienten ein Ulcus ventriculi bekannt.

3 Patienten hatten bereits eine Ulcusperforation hinter sich, die übernäht worden war.

6 Patienten hatten einen Billroth-II-Magen, und ein Patient hatte eine trunkuläre Vagotomie bekommen.

Diese Feststellungen sind ein ernstzunehmender Hinweis auf eine inadäquate Diagnostik!

Blutungsquelle

In 34 Fällen (= 36 %) war ein Ulcus duodeni die Ursache. An zweiter Stelle, bei 22 Patienten (= 23 %), war eine erosive Gastritis verantwortlich, und an dritter Stelle, bei 12 Patienten (= 13 %), ein Ulcus ventriculi.

Ferner wurden Ösophagusvaricen bei 9 Patienten (= 9,5 %), Magencarcinom bei 4 Patienten (= 4 %) und zweimal ein Mallory-Weiss-Syndrom diagnostiziert.

Bei 11 Patienten konnte keine Blutungsquelle gefunden werden.

Zusammenfassend: Ulcus duodeni	34 Patienten	36,17 %
erosive Gastritis	22 Patienten	23,40 %
Ulcus ventriculi	12 Patienten	12,76 %
Ösophagusvaricen	9 Patienten	9,57 %
Magencarcinom	4 Patienten	4,27 %
Mallory-Weiss	2 Patienten	2,13 %
unbekannt	11 Patienten	11,70 %
		100 %

Die Zahl der Blutungsquellen deckt sich nicht mit der Anzahl der Patienten, da in einigen Fällen mehrere Blutungsquellen vorhanden waren.

Das Ulcus duodeni ist auch in anderen Studien die häufigste Blutungsquelle (63,19,84), allerdings gibt es auch Studien, in denen die erosive Gastritis an erster Stelle steht (61,8). Das Ulcus ventriculi steht meist an zweiter Stelle (63,61,19,84).

Trotz gesicherter oberer gastro-intestinaler Blutung konnte in vielen Fällen keine Blutungsquelle gesehen werden. Die Zahlen variieren von 3,5 % (63,19) bis 5,4 % (54) und in der Poliklinik waren es 11,7 %.

Lokalisation der Ulcera

Cardia	2
Corpus	5
präpylorisch	5
intrapylorisch	2
Bulbus duodeni	27
Duodenum	3
Jejunum	2

Lokalisation der Erosionen

erosive Gastroduodenitis	9
erosive Gastritis	3
Cardia	1
Fundus	2
Antrum	3
Bulbus duodeni	2
Duodenum	2

Nebenerkrankungen

Häufigste Nebenerkrankung waren Alkoholismus (8x) mit Lebercirrhose (7x) und portaler Hypertension (3x).

Alkohol, besonders in konzentrierter Form, ruft erosive Veränderungen hervor (55).

Insgesamt fanden sich:	Alkoholismus	8
	Lebercirrhose	7
	portale Hypertension	3
	chronische Hepatitis	2
	Pneumonie	2
	Hypertonie	2
	Splenomegalie	2
	Cholelithiasis	2
	Cholecystitis	1
	Cholangitis	1
	Diabetes mellitus	1
	Pancreatitis	1
	Pancreas-Pseudocyste	1
	Herzinsuffizienz	1
	Niereninsuffizienz	1
	Cystenniere	1
	Asthma bronchiale	1
	Prostata-Adenom	1
	Glaukom	1
	Facialisparese	1
	B-Thalassämie	1

wichtig ist die Frage nach vorausgegangener Einnahme von Medikamenten wie Acetylsalicylsäure, Butazon, Indometacin, Anticoagulantien, Cortison, Zytostatika u.a., da nach deren Einnahme gehäuft Blutungen auftreten können (55).

Die Blutungen sind charakterisiert durch das Zusammentreffen eines lokalen Schleimhautdefektes mit einer systemischen Hämostase-Störung. Eine besondere Blutungsgefahr besteht bei Patienten, bei denen Alkoholabusus und Einnahme salicylhaltiger Medikamente zeitlich zusammenfallen, oder bei Patienten, bei denen bereits ein alkoholbedingter Leberschaden mit Beeinträchtigung der Blutgerinnung besteht (8).

Eine gezielte Arzneimittelanamnese hinsichtlich Dosis und Medikationsdauer ist folglich unerlässlich (16). In unserem Krankengut fand sich nur eine Patientin, die Antirheumatika einnahm, wobei es zu einer erosiven Gastritis gekommen war.

Prognose

Die Prognose hängt vom Ausmaß der Blutung ab, vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten. Dazu kommen noch Art und Lokalisation der Blutungsquelle (63, 54).

Bei 8 Patienten war die Prognose infaust, 2 Patienten sind unmittelbar postoperativ verstorben. Es handelte sich hierbei um zwei notfallmäßig durchgeführte Eingriffe, wobei bei einem Patienten eine Ulcusexcision in Form einer Pylorektomie und anschließender Gastroduodenostomie und bei dem anderen Patienten eine Laparotomie mit Umstechung eines blutenden Anastomosenulcus bei Zustand nach Billroth-II-Operation durchgeführt wurden. In keinem dieser Fälle wurde eine Vagotomie gemacht.

Mit einer Ausnahme waren diese 10 Patienten jenseits des 60. Lebensjahres. Verschiedene Autoren können eine deutliche Zunahme der Letalitätsquoten nach dem 60. Lebensjahr bestätigen (63).

Insgesamt sind 12 Patienten (= 15,6 %) in der Klinik verstorben, wobei auch altersbedingte Begleitkrankheiten eine Rolle gespielt haben. Bei 2 Patienten konnte die Blutungsursache nicht diagnostiziert werden, da diese Patienten innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme verstorben waren und der Allgemeinzustand eine Abklärung zuvor nicht zugelassen hatte. Bei den anderen verstorbenen Patienten stand die Blutungsursache ante mortem fest.

Die restlichen Patienten konnten entweder nach Hause entlassen werden (59,75 %), wurden rückverlegt (14,29 %), 3 gingen direkt in Kur und 5 haben die Klinik auf eigene Verantwortung verlassen.

Zusammenfassend:

nach Hause entlassen	46 Patienten	59.75 %
verstorben	12 Patienten	15.6 %
verlegt/rückverlegt	11 Patienten	14.29 %
auf eigene Verantwortung	5 Patienten	6.5 %
Kur	3 Patienten	3.5 %

Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug bei

SPV	25,4 Tage
konservative Behandlung	13,3 Tage
Ösophagusvaricen	10,4 Tage

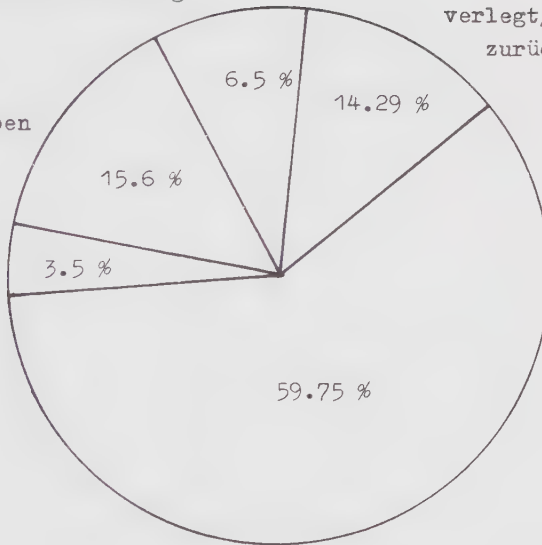
Entlassung

auf eigene Verantwortung

verlegt/
zurückverlegt

verstorben

Kur



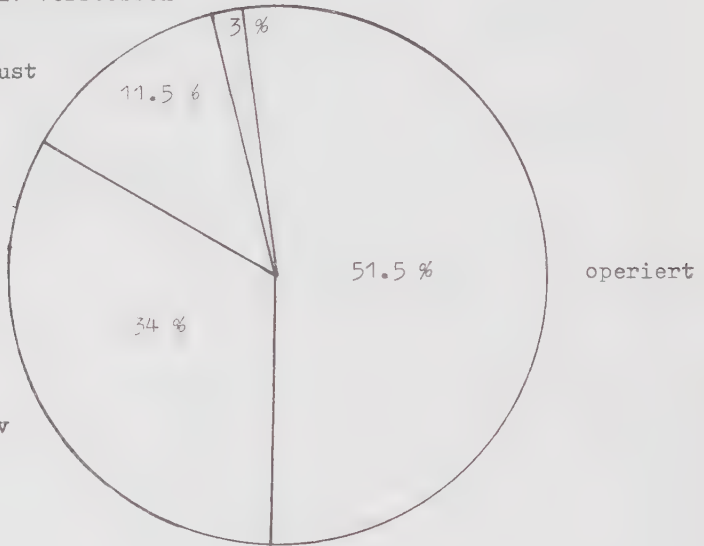
nach Hause entlassen

Folgen gastro-intestinaler Blutungen

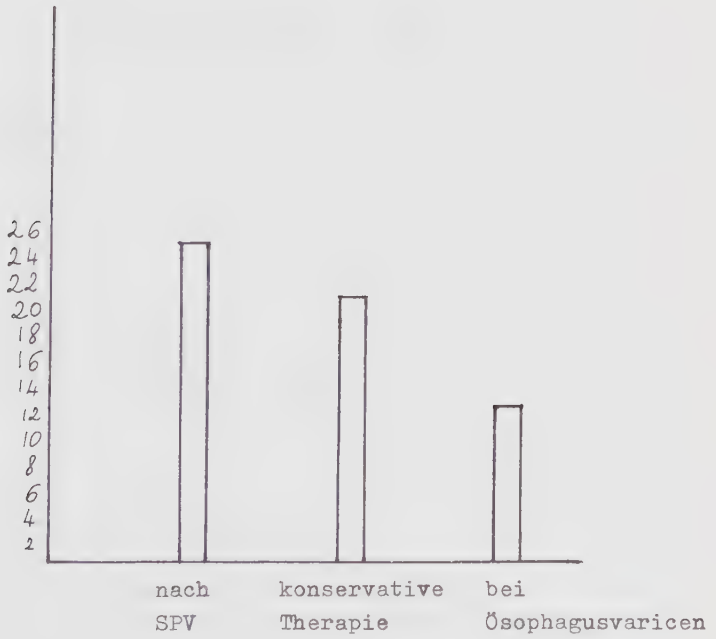
postoperativ verstorben

infaust

konservativ



Dauer des Krankenhausaufenthaltes



Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen ergaben sich nur selten.

3 Patienten hatten eine verzögerte Wundheilung, ein Patient bekam Pneumonie und bei einem anderen Patienten bildete sich eine Fistel. Kein Fall hat nachgeblutet.

Durch Kreislaufversagen sind im Anschluß an Operationen 5 Patienten verstorben. Es handelte sich hierbei um

- eine Ulcusexcision in Form einer Pylorektomie und anschließender Gastroduodenostomie. Akutes Herz-Kreislauf-Versagen unmittelbar postoperativ. 71 Jahre.
- Billroth-II-Operation wegen einer fast kompletten Magenausgangsstenose infolge eines floriden Ulcuskraters im Bulbus duodeni. Im weiteren postoperativen Verlauf Hämolyse und nicht beherrschbares Lungenödem, Herz-Kreislauf-Versagen. 75 Jahre.
- eine Sperroperation in Form einer Welch'schen Umstechung und anschließender Tracheotomie wegen blutender Ösophagusvaricen. Im weiteren postoperativen Verlauf Alkoholdelir, Pneumonie, Spannungspneu, metabolische Encephalopathie, Rezidivblutung; Herz-Kreislauf-Versagen 2 Monate nach der Operation. 38 Jahre.
- eine Splenektomie wegen Milzvenenverschluß und Ösophagusvaricen; Zustand nach Billroth-II-Operation wegen Ulcera duodeni; mehrfache Fistelbildung postoperativ, chronische Pancreatitis, Pneumonie; Herz-Kreislauf-Versagen mehrere Monate nach der Splenektomie. 34 Jahre.
- eine Laparotomie mit Umstechung eines blutenden Anastomosenulcus bei Zustand nach Billroth-II-Operation. Exitus infolge Herz-Kreislauf-Versagens unmittelbar postoperativ. 54 Jahre.

Laborwerte

Hb

Norm: M: 16 +/- 2 g%

F: 14 +/- 2 g%

1.Tag M: 13.36
F: 9.24

2.Tag M: 10.55
F: 9.54

3.Tag M: 10.50
F: 9.74

Ø M: 10.68
F: 9.74

Hkt

Norm: M: 47.0 +/- 7 Vol%

F: 42.0 +/- 5 Vol%

1.Tag M: 32.97
F: 25.05

2.Tag M: 32.22
F: 27.47

3.Tag M: 30.79
F: 27.06

Ø M: 32.22
F: 28.39

Erythrocyten

Norm: M: 5.4 +/- 0.8 Mio/ccm

F: 4.8 +/- 0.6 Mio/ccm

1.Tag M: 3.72
F: 2.99

2.Tag M: 3.53
F: 3.14

3.Tag M: 3.41
F: 3.14

Ø M: 3.58
F: 3.27

Harnstoff

Norm: 5 - 23 mg%

1.Tag 28.125

2.Tag 24.39

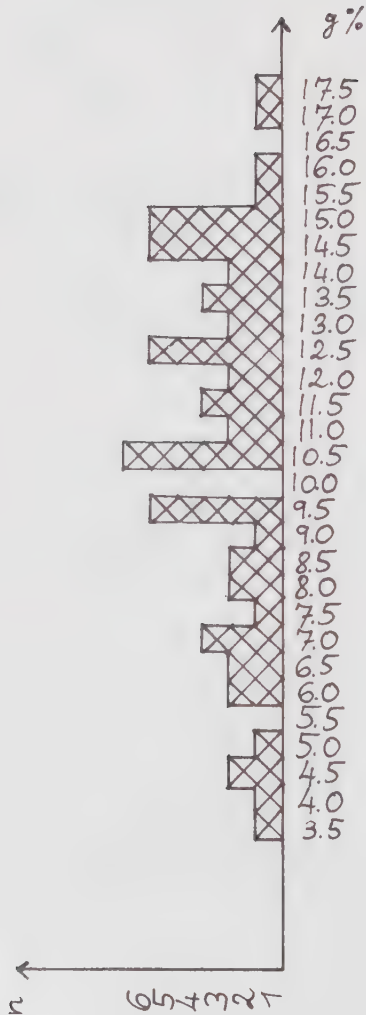
3.Tag 22.95

Der anfängliche Hämatokrit kann normal sein, da die Hämodilution verzögert ist. Ein niedriger Wert weist daher schon auf einen größeren Blutverlust hin. Mitunter besteht schon vor der frischen Blutung ein langsamer und chronischer Blutverlust, wodurch die augenblickliche Hämorrhagie nach dem Hämatokritwert schwerer erscheint (82).

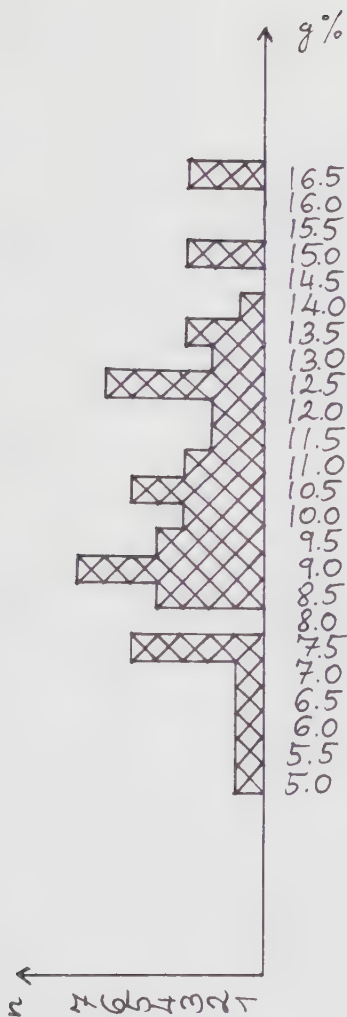
Hb ♂

Norm: 14 - 18 g%

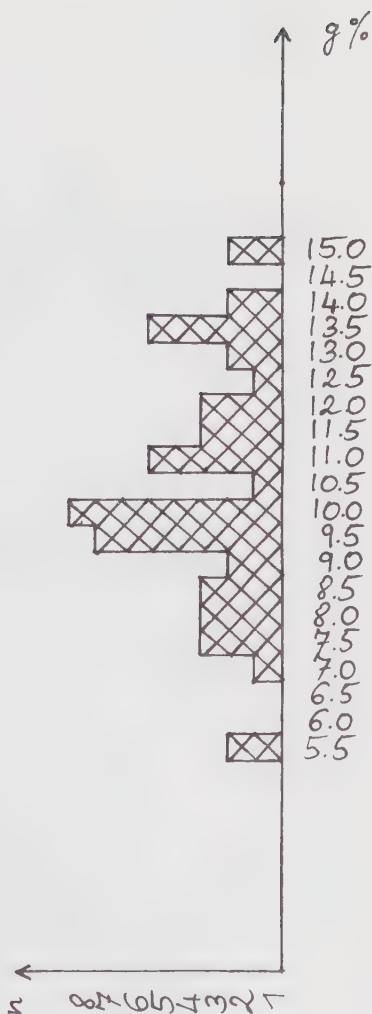
bei Einlieferung



2.Tag



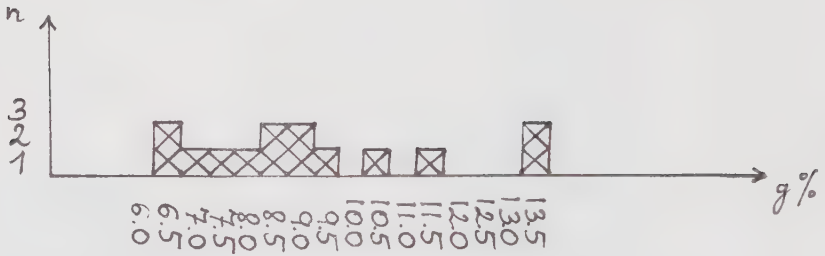
3.Tag



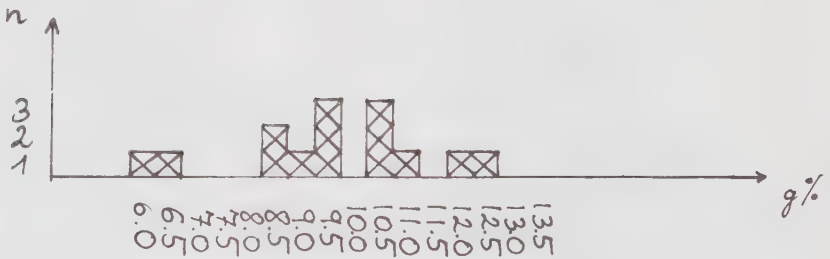
Hb ♀

Norm: 12 - 16 g%

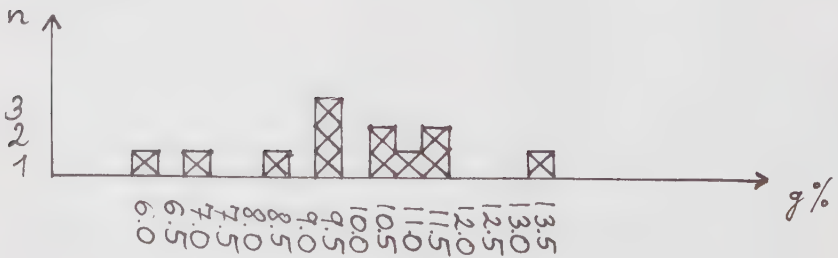
bei Einlieferung



2.Tag



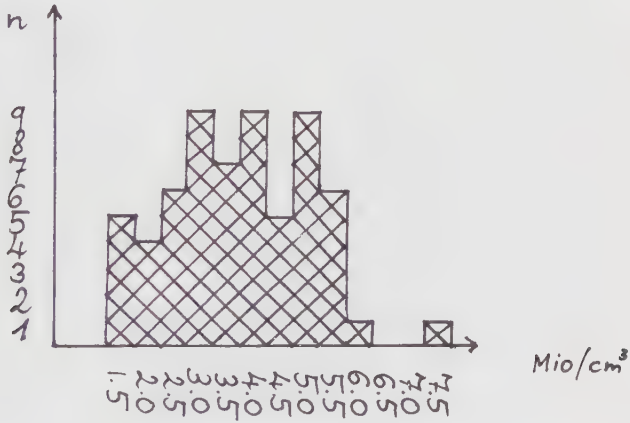
3.Tag



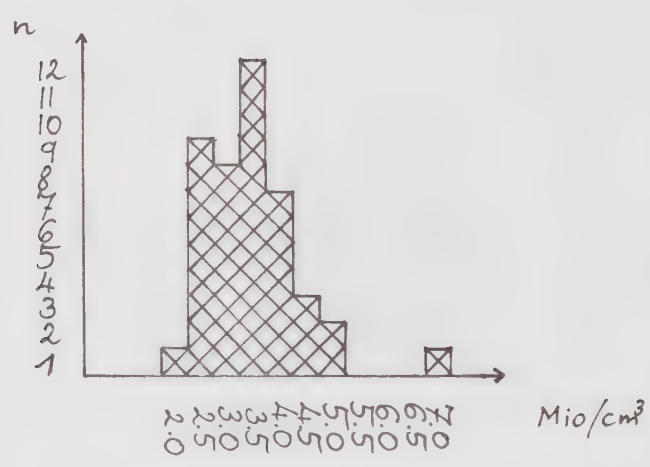
Erythrocyten ♂

Norm: 4,6 - 6,2 Mio/ccm

bei Einlieferung



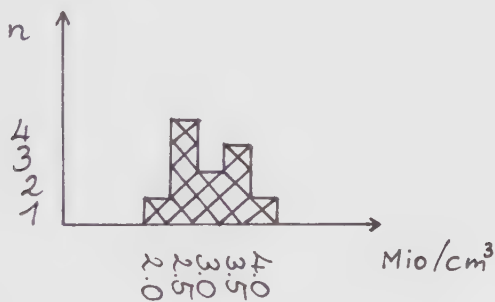
3. Tag



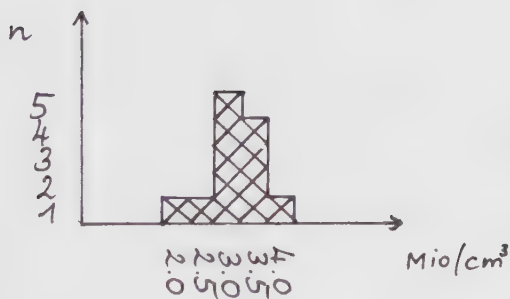
Erythrocyten ♀

Norm: 4,2 - 5,4 Mio/ccm

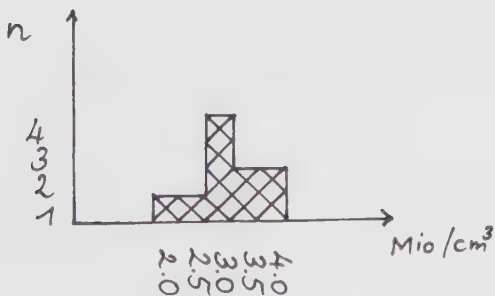
bei Einlieferung



2.Tag



3.Tag



Infusionen

	Anzahl der Patienten	Ø l/Patient
Humanalbumin 20%	20	0.54
Humanalbumin 5%	41	3.90
Vollelektrolyte	29	5.00
Tutofusin	50	7.02
LGX40	9	0.52
NaCl 0,9%	34	2.32
Glucose 5%	53	3.83
Glucose 10%	57	7.56
Glucose 20%	16	6.59
Glucose 50%	27	0.56
Laevulose 5%	23	1.78
Laevulose 10%	12	1.62
Laevulose 40%	4	1.31
Aminosäure 10%	18	2.00
Aminosteril	9	3.10

Nicht berücksichtigt wurden hierbei Infusionsmengen von Patienten, die überdurchschnittlich viele Infusionen benötigt hatten:

Ein Patient erhielt 92 x 500 ml Humanalbumin 5%
 147 x 500 ml Vollelektrolyte
 47 x 500 ml Aminosäure 10%
 131 x 500 ml Tutofusin
 121 x 500 ml Glucose 10%

Ein anderer Patient benötigte 233 x 500 ml Glucose 10%
 96 x 50 ml Glucose 50%
 87 x 500 ml Tutofusin

Bluttransfusionen

42 Patienten benötigten Vollblut, wobei im Durchschnitt jeder Patient 3,178 l erhielt.

Patienten mit Ösophagusvaricenblutungen benötigten im Durchschnitt mehr Blut, nämlich 6,71 l.

12 Patienten erhielten Ery-Konzentrate, im Durchschnitt 0,8 l.

Sofortmaßnahmen in der Klinik

a) Eiswasserspülungen

Das Hauptgewicht der konservativen Therapie liegt zunächst darin, den hemmenden Einfluß des peptisch aktiven sauren Magensaftes auf die spontane Hämostase auszuschalten (3). Die lokale Behandlung besteht in kontinuierlicher Magensaftabsaugung, kombiniert mit Eiswasserspülungen (16,6). Zwei Drittel der Patienten reagieren gut auf Eiswasserspülungen (55).

Durch die Spülung wird eine lokale Vasoconstriction erreicht, die aber nicht unumstritten ist. Die Gegner verweisen darauf, daß es keine Studie gäbe, die die Wirksamkeit der Magenlavage beweist. Eine Untersuchung habe gezeigt, daß sie eher schädlich sei, da sie die Gerinnungsverhältnisse störe (49) und reaktive Blutungen begünstigt.

b) Radiologische Diagnostik

Eine Röntgenkontrastuntersuchung erlaubt während der Blutung in ca 60 - 70 % die Lokalisation der Blutungsquellen (16). Es gibt auch Sammelstatistiken, aus denen hervorgeht, daß mit subtiler Röntgentechnik eine Treffsicherheit von 80 - 85 % zu erreichen ist (55).

So wurde nach der Studie von Mc Ginn bei Ösophagusvarizenblutungen endoskopisch in 100 % und radiologisch in 16 % die richtige Diagnose gestellt. Bei Blutungen aus dem Magen endoskopisch in 92 % und radiologisch in 45 %, bei Blutungen aus dem Duodenum endoskopisch in 93 % und radiologisch in 80 %. Mit der Doppelkontrastmethode kann die Treffsicherheit erheblich gesteigert werden (55).

Die radiologischen Fehldiagnosen betreffen in erster Linie alle blutenden erosiven Veränderungen und kleinere Ulcera (55). Bei flachen Läsionen ist die Röntgenkontrastuntersuchung ungeeignet (16).

Wenn die Blutungsquelle endoskopisch nicht gefunden werden kann, oder wenn keine Endoskopie möglich ist, ist die selektive Angiographie zu erwägen (16), besonders im Bereich der A.coeliaca, A.mesenterica superior und A.mesenterica inferior zur Diagnostik von Blutungsursachen caudal des Duodenalbulbus (8).

c) Notfallendoskopie

Die Endoskopie liefert meist den entscheidenden Nachweis, jedoch verbürgt sie keine 100 %ige Treffsicherheit, zumal bei Massenblutung, welche den Ort der Blutung verdeckt. Sie ist aber die schnellste Methode, diagnostische Sicherheit zu erhalten und andere Blutungsursachen wie Ösophagusvarizen, Ulcera oder Mallory-Weiss-Risse zu differenzieren (16). Mit Hilfe der Notfallendoskopie werden etwa 70 % aller Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt lokalisiert und identifiziert (16,20).

Möglicherweise ist die frühzeitige Endoskopie mit ein Grund für die Verminderung der Operationsletalität gegenüber dem vergangenen Jahrzehnt (56).

Allerdings wird von anderen Autoren eine routinemäßige Notfallendoskopie unmittelbar nach Krankenhausaufnahme in Frage gestellt. Die Notfallendoskopie führe nicht zu der schnellen und genauen Information, die für die unmittelbare Behandlung des Kranken hilfreich ist (83). In 3 von 4 Fällen kommt die Blutung spontan zum Stillstand, so daß eine Endoskopie unter günstigeren Bedingungen durchgeführt werden kann (83). Ferner ist zu bedenken, daß 50 % aller endoskopischer Zwischenfälle während dieser Notfallmaßnahmen auftreten (83).

Als Kompromiß empfiehlt sich eine Endoskopie nach erfolgter Schocktherapie (55), wenn der Kreislauf stabilisiert oder die Blutung zurückgegangen ist, oder aufgehört hat (83).

Unbestritten ist die Notfallendoskopie bei kontinuierlicher starker Hämorrhagie und unsicherer Diagnose, ferner zur Durchführung von Laser- und thermischen Verfahren, durch die eine Hämostase häufig erreicht werden kann (83).

Die Vorteile der Endoskopie bestehen in:

1. einer raschen präzisen Erkennung auch kleinster Schleimhautblutungen;
2. in zuverlässigen Angaben über den Krankheitswert der Blutung;
3. in rund 15 % werden mehrere Blutungsquellen gefunden;
4. in der Kontrollmöglichkeit konservativer,therapeutischer Maßnahmen (55).

d) Notfalloperation

Nachdem die Blutungsquelle mit dem Endoskop lokalisiert ist, soll die Hämorrhagie mit nicht-operativen Maßnahmen in Form von wirkungsvollen Magensäurehemmern aufgehalten werden (Cimetidin,Secretin,Somatostatin).Damit ist eine Verschiebung des Operationstermines von sofortiger Notfalloperation zu einem elektiven Eingriff möglich.Letzterer sollte sofort nach Blutungsstillstand vorgenommen werden,um einer erneuten Blutung zuvorzukommen.

Wenn eine Notfalloperation notwendig ist,wird in der Poliklinik dieselbe Technik der SPV benutzt,wie bei einem elektiven Eingriff (34).Es hat sich gezeigt,daß mit der Anwendung der SPV,kombiniert mit einer Ulcusexcision,weitaus bessere Ergebnisse in Hinblick auf Mortalität und Nachblutung erzielt werden konnten,als mit einer teilweisen Gastrektomie oder einer trunkulären Vagotomie mit Pyloroplastik.Während bei der SPV die Mortalitätsrate bei 6,5 % und die Nachblutungsrate bei 2,7 % lagen,waren es doch bei der Gastrektomie 15 % bzw 13,5 % und bei der trunkulären Vagotomie 8 % bzw 13,7 % (35).

Cimetidin

Notfalltherapie

Mehrere gut dokumentierte prospektive und randomisierte Studien zeigen für die Effektivität von Cimetidin bei Ulcusblutung widersprüchliche Ergebnisse:

Melvin Burbrick et al. im Department of Surgery and Medicine im Hennepin County Medical Centre, Minneapolis (1978) haben 34 Patienten mit akuter gastro-intestinaler Blutung mit Cimetidin i.v. behandelt. 16 der Patienten hatten ein peptisches Ulcus und 18 ein Streß-Ulcus. Nach Cimetidin-Gabe stoppte die Blutung bei 14 der 16 Ulcus-Patienten (= 88 %) und bei 13 der 18 Streß-Ulcus-Patienten (= 72 %). Es gab keine Nachblutung (62). Auch Hoare (1979) erhielt für Cimetidin bessere Ergebnisse als für Placebo (21).

Im Seminar über gastro-intestinale Notfalltherapie in Athen 1981 wurde festgestellt, daß nur beim Ulcus ventriculi günstige Ergebnisse beobachtet wurden, daß sich Cimetidin aber beim blutenden Ulcus duodeni nicht sehr bewährt (49). Auch Carstensen (1980), LaBrooy (1979) und R.G. Pickard (1979) fanden Cimetidin nicht wirkungsvoller als Placebo (21), und H.D. Becker (1977) hält die Behandlungsergebnisse blutender Ulcera mit Cimetidin für "enttäuschend" (7).

Prophylaxe

Dagegen sind viele Autoren der Auffassung, daß sich Cimetidin als Blutungsprophylaxe bewährt (37, 57), da neben dem vollwirksamen Säurehemmeffekt keine Verminderung der Magenschleimhautdurchblutung festzustellen ist (4). Die Prophylaxe wird bis zu einem Jahr durchgeführt (57).

Fest steht, daß die einjährige Prophylaxe die Rezidivneigung nicht vermindert, sondern sie nur hinausschiebt (4). Nach 6 - 12 Monaten besteht eine kumulative Rezidivrate, die so hoch ist, wie bei jenen Patienten, die keine Prophylaxe erhalten haben (29), weil die Säuresekretion zwar nicht überschießt (58), aber sofort wieder bis zum Ausgangsniveau ansteigt (38).

Rezidivrate

Cimetidin ist nicht imstande, den natürlichen Verlauf der Ulcuskrankheit, vor allem der Rezidivneigung, zu beeinflussen. Diese Beobachtung ist unabhängig davon, ob man nur den Schub behandelt, oder eine langfristige, auch über Jahre fortgesetzte Rezidivprophylaxe anschließt (71). Wird Cimetidin abgesetzt, kommt es bei 80 % (71,68,1,9,18,36) bis 85 % (90) zu einem Rezidiv. Die Rezidivneigung bei unbehandelten Kontrollgruppen reicht von 60 % (58) über 75 % (29) bis zu 100 % (64).

Die Rezidivneigung während einer Cimetidin-Therapie liegt im Durchschnitt bei 10 - 20 % (29,37,58,64).

Applikation

Im Hinblick auf die Applikationsform bei akuten inestinalen Blutungen hat sich bei Cimetidin gezeigt, daß die kontinuierliche Perfusorgabe der Bolus-Applikation überlegen ist, weil der pH-Wert kontinuierlich über 6 gehalten wird. Unter einem pH von 5,4 wird die Thrombocytenaggregation gehemmt und bereits gebildete Thrombocytenaggregate werden wieder aufgelöst (21). Nach einer kontinuierlichen Dosis von 600 mg über 12 Stunden lassen sich keine Veränderungen des Gerinnungsparameters beobachten (60). Patienten mit Streß-Ulcera oder Erosionsblutungen erhalten eine Dauerbehandlung mit 1200 mg Cimetidin/Tag (5).

Dosierung

Bis vor kurzem mußte Cimetidin aufgrund der kurzen Wirkdauer täglich 4mal genommen werden und wegen der relativ geringen Wirkstärke in einer entsprechend hohen Dosierung (78): Die Tagesdosis betrug 1000 mg, verteilt auf 4 Einzeldosen zu 200, 200, 200 und 400 mg (14,24,78).

In jüngeren Studien konnte jedoch belegt werden, daß mit einer Tagesdosis von 800 mg Cimetidin, in 2 Einzeldosen von jeweils 400 mg gegeben, ähnlich günstige Effekte erzielt werden können (14,65), wodurch auch die Compliance der Patienten entscheidend verbessert werden könnte. Zur ausschließlichen Unterdrückung der nächtlichen Säuresekretion ist die abendliche Dosis von 400 mg Cimetidin ausreichend (39).

Ausscheidung

Cimetidin wird fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden, und zwar 60 - 80 % in unveränderter Form und 10 - 20 % als Sulfoxid. Die Ausscheidung über die Gallesekretion ist verschwindend gering, so daß ein möglicher enterohepatischer Kreislauf zu vernachlässigen ist (38). Cholestase und Leberversagen müssen demnach bei der Dosierung nicht berücksichtigt werden (38). Aber bei zunehmender Niereninsuffizienz steigt die Halbwertszeit von 1,5 - 2 g/Std bis zu 3,5 g/Std an (38).

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen unter Cimetidin sind selten (40,11) und unbedenklich bei Kurzzeitanwendung (25). Bei den im Durchschnitt doch schwerkranken Patienten bleiben Nebenwirkungen geringen Ausmaßes in der Regel unbemerkt (89), und nennenswerte Nebenwirkungen, die eindeutig auf Cimetidin zurückgeführt werden können, können nicht immer bestätigt werden (29,22), zumal diese Patienten gleichzeitig weitere Medikamente erhalten (89).

Die subjektive Verträglichkeit von Cimetidin ist gut. Symptome wie Kopfschmerzen (40,11,66), Schwindel (40,11), Muskelschmerzen (40,26), Ausschlag (40,11), Müdigkeit, Verstopfung oder Durchfall treten im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten kaum häufiger auf (40) und sind nach Absetzen von Cimetidin voll reversibel (11).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz werden unter Cimetidin-Therapie manchmal Verwirrheitszustände beschrieben (14,40,11,22,26,2,79,80,81).

Cimetidin hat eine schwach ausgeprägte antiandrogene Eigenschaft (80), es verdrängt kompetitiv Dehydrotestosteron (DHT). Beim Mann fällt die hemmende Testosteronwirkung weg, so daß es zu einer Gynäkomastie und Galaktorrhoe kommen kann (58,14,40,26,2,79,80,81,46). In einer französischen Studie bekamen 2 von 15 Patienten eine Gynäkomastie (91).

Hinzu kommt eine prolaktinfreisetzende Wirkung von Cimetidin, die die antiandrogene Eigenschaft noch verstärkt (14,79,81), insbesondere nach einer iv-Bolusgabe ab einer Dosis von 300 mg (80) bzw 400 mg (81) steigt der Prolaktinspiegel im Serum um das 2 - 3 fache (81).

Nach längerem Gebrauch hoher Dosen von Cimetidin kann Impotenz provoziert werden (26,2,46).

Eine Reduktion der Spermienzahl und das Auftreten einer Gynäkomastie wurde bei Patienten beobachtet, denen Cimetidin in einer Dosierung von 1,2 g/Tag und mehr über längere Zeit (mindestens 9 Wochen) verordnet worden war (81).

In einem anderen Patientenkollektiv, das durchschnittlich täglich 4 - 5 g Cimetidin erhalten hatte, klagten 8 von 17 Patienten über Impotenz. Eine Phallographie erwies sie eindeutig als Medikamenten-induziert (91).

Weitere dokumentierte Nebenwirkungen von Cimetidin sind:

Erhöhung von Kreatinin (58,14,40,26);

Erhöhung der Transaminasen (58,14,26).

Es werden meist reversible Granulocytopenien beschrieben (89,2,88), aber ein direkter Zusammenhang mit Cimetidin, infolge gleichzeitiger Verabreichung anderer Medikamente, konnte bislang nicht gesichert werden (89,88).

Wechselwirkung

Cimetidin ist ein Imidazol-Derivat, das nicht nur streng spezifisch mit H_2 -Rezeptoren interferiert. Es hemmt auch die Cytochrom-P-450-Oxidase, mit deren Hilfe viele Medikamente abgebaut werden (47). Bei der Cimetidin-Anwendung muß genau überlegt werden, ob und welche Wechselwirkungen es bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Medikamente geben kann. Diese Medikamente haben gemeinsam, daß sie zu ihrer Verstoffwechselung die Cytochrom-P-450-Oxidase benötigen. Infolge Interaktionen dieser Substanzen mit Cimetidin werden erhöhte Plasmaspiegel erreicht, was bei Medikamenten mit geringerer therapeutischer Breite kritisch werden kann (62). Die verzögerte Elimination kann zu toxischen Erscheinungen führen (26).

Es bestehen Wechselwirkungen mit:

- Aminophenazon (zB Daptazile^R): HWZ wird verlängert (47).
- Aminopyrin: HWZ wird verlängert (26,81).
- Antipyrin (zB Phenazon^R): HWZ wird verlängert (26,2,81).
- Carbamazepin (zB Tegretal^R): der Blutspiegel von Carbamazepin wird erhöht (26,62,85).
- Chlordiazepoxid (zB Librium^R): der Blutspiegel von Chlordiazepoxid steigt an (26,80,81).
- Chlormethiazol (zB Distraneurin^R): HWZ wird verlängert (26).
- Coffein: Hemmung der Coffein-Clearance, da die HWZ verlängert wird (10).
- Coumarin-Derivate (zB Marcumar^R): HWZ wird verlängert (14,22,2,47).
- Diazepam (zB Valium^R): Hemmung der Diazepam-Clearance, da die HWZ verlängert wird (26,2,80,81,47,62,13,23).
- Digitoxin (zB Digimerck^R): HWZ wird verlängert (47).
- Lidocain (zB Xylocain^R): bei Coronarpatienten kann sich der Lidocain-Spiegel so stark erhöhen, daß starke Toxizität die Folge sein kann (62,53).
- Pentagastrin (zB Gastrodiagnost^R): Schwindelzustände können auftreten (27).
- Phenytoin (zB Epanutin^R): der Blutspiegel von Phenytoin steigt um 13 - 33 % an (26,80,30).
- Fropanolol (zB Dociton^R): der Blutspiegel des β -Rezeptorenblockers wird erhöht; der negativ inotrope Effekt kann dadurch verstärkt sein (26,80,81,47,62,17).
- Salicylate (zB Aspirin^R): der Blutspiegel der Salicylate wird erhöht (51).
- Theophyllin (zB Euphyllin^R): die Theophyllin-Clearance nimmt ab (26,62,48) um etwa 40 % (70).
- Warfarin (zB Coumadin^R): die Prothrombinzeit wird um 8 - 12 Sekunden verlängert (26,77,81).

Somatostatin

natürliches Vorkommen

Auf der Suche nach einem hypothalamischen Faktor, der die Freisetzung von Wachstumshormon aus der Hypophyse hemmt, wurde 1973 Somatostatin aus Hypothalamusgewebe von Schafen erstmals extrahiert; hierauf ist die anfängliche Bezeichnung Growth-Hormone Release-Inhibiting Hormone (GH-RIH) zurückzuführen (41).

Außer im Hypothalamus fand man es in relativ hohen Konzentrationen ubiquitär im Zentralnervensystem, der Antrumschleimhaut des Magens, in den Pankreasinseln und in geringeren Konzentrationen in den Speicheldrüsen und im Dünndarm. Als Bildungsort im Gastrointestinaltrakt wurden sogenannte D-Zellen identifiziert (41,72).

Aufgabe

In die Blutbahn abgegebenes, biologisch aktives Somatostatin wird sehr wahrscheinlich vollständig bei der ersten Passage durch die Leber inaktiviert. Man nimmt an, daß Somatostatin über einen parakrinen Weg, also direkt, ohne Umweg über die Blutbahn, durch Diffusion zu den benachbarten endokrinen und exokrinen Zellen diese in ihrer Funktion hemmt. Dieses Konzept wird gestützt durch den Nachweis einer engen Nachbarschaft mit Ausläufern von somatostatin-produzierenden D-Zellen und zu den gastrin-produzierenden G-Zellen der Antrumschleimhaut, den Parietalzellen der Corpusschleimhaut oder den Beta- und Alpha-Zellen in den Pankreasinseln. Durch die unterschiedlich starke Freisetzung von Somatostatin in den verschiedenen Organen ist eine selektive Beeinflussung der verschiedenen Zielorgane vorstellbar (42).

Somatostatin hemmt in der Hypophyse die Sekretion von STH, TSH, FSH, ACTH und Prolaktin. Im Pankreas hemmt Somatostatin, durch Nahrungsaufnahme freigesetzt (12), die Sekretion von Insulin, Glucagon und pancreatischem Polypeptid (PP); im Gastrointestinaltrakt die Freisetzung von Gastrin, Cholecystokinin-Pancreozymin (CCK-PZ), Gastric-Inhibitory Poly-

peptide (GIP), Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), Motilin, Sekretin und Enteroglucagon (72,42,86,92,93,28).

Gesichert ist auch eine Gallenblasentonus-senkende Wirkung (42,86), wobei die Darmmotilitätsbeeinflussung noch nicht gesichert ist (86).

Die im Hinblick auf akute gastro-intestinale Blutungen bedeutendste Wirkung von Somatostatin besteht in der Drosselung der arteriellen Durchblutung im Splanchnikusgebiet (16,42,28,73).

Wirkung

Durch die parenterale Applikation von Somatostatin wird die Sekretion von Gastrin in über 80 % und von Pepsin, sowie der Magensäure in über 90 % signifikant gehemmt (21,12).

Unter Somatostatin steigt das pH des Magensaftes auf 7 - 7.5 an. Plättchenaggregation und Gerinnungskaskade werden noch bei pH 6 - 6.5 teilweise gehemmt (73).

Somatostatin drosselt die Splanchnikusdurchblutung wie Vasopressin (28). Beim Gesunden wiesen Keller et al. (42) eine dosisabhängige Reduktion der Splanchnikusdurchblutung um etwa 20 % nach, die nach Absetzen der Somatostatin-Infusion wieder auf das Ausgangsniveau anstieg, ohne Hinweis auf einen überschießenden Rebound-Effekt.

Notfalltherapie

Da Somatostatin über den Vasopressin-Effekt hinaus die Sekretion praktisch sämtlicher gastro-intestinaler Hormone hemmt, liegt dieser doppelte Wirkungsmechanismus es nahe, Somatostatin auch für Hämorrhagien aus Ulcera ventriculi et duodeni und erosive Gastritiden einzusetzen (28).

In den größten Serien von Bauer et al. (4,5) und Limberg et al. (4,43) wiesen die prompte Blutstillung nach Beginn der Somatostatin-Behandlung in mehr als 80 % der Fälle wie auch die gelegentliche Rezidivblutung nach Absetzen und erneuter Stillstand nach wiederbegonnener Infusion auf einen überzufälligen tatsächlichen Blutstillungseffekt von Somatostatin hin.

Kayasseh et al. (50) haben die Wirksamkeit von Somatostatin bei der Behandlung oberer gastro-intestinaler Blutungen in einer prospektiven und kontrollierten Studie nachgewiesen. In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen mit endoskopisch nachgewiesener persistierender oder rezidivierender Ulcusblutung. Die strikte Auswahl hatte zum Zweck, alle Patienten mit spontanem Blutungsstillstand auszuschließen. Es wurde gezeigt, daß unter Somatostatin bei 80 % der Patienten die Blutung stand.

Am Kantonsspital Basel stillten Reichlin et al. (31) aus der Arbeitsgruppe Stalder zum Teil lebensgefährliche Blutungen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt von 27 Patienten mit Hilfe von Somatostatin, und zwar achtmal nach unmittelbar vorausgegangener Ulcus-Operation, 19mal bei Risikopatienten, die nicht operiert werden konnten. Bei 22 der 27 Patienten (= 81,5 %) bekam man die Blutung in den Griff.

Aufgrund dieser Ergebnisse ist es statthaft, Somatostatin einzusetzen (67).

Somatostatin sollte gegeben werden bei allen schweren, auf eine konservative Basistherapie nicht ansprechenden gastroduodenalen Blutungen. Besonders indiziert ist Somatostatin bei Patienten mit hohem Operationsrisiko aufgrund instabiler Kreislaufverhältnisse, hohen Alters oder eines schlechten Allgemeinzustandes (74).

Applikation und Dosierung

Exogen zugeführtes Somatostatin weist eine sehr kurze Halbwertszeit auf, die bei Gesunden 1,2 - 3 Minuten, bei Patienten mit Lebererkrankungen 1,2 - 4,8 Minuten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz 2,6 - 4,9 Minuten beträgt. Deshalb muß die Applikation von Somatostatin intravenös als Dauerinfusion erfolgen (76).

Es wird empfohlen, die Therapie mit einer initialen intravenösen Bolusgabe von 250 µg Somatostatin (Stilamin^R), gelöst in 1 ml steriler, pyrogenfreier physiologischer Natriumchloridlösung, zu beginnen (42,74,94,32).

Die Injektion sollte langsam erfolgen, mindestens eine Minute, da sonst kurzfristige Blutdruckanstiege, Hitzegefühl und flüchtiger Brechreiz (74,94,95) auftreten können.

Unmittelbar anschließend erfolgt die Dauerinfusion mit Somatostatin 3 mg (Stilamin^R 3 mg).

Infusion mit Perfusor: 1 Ampulle Stilamin^R 3 mg wird in 36 ml physiologischer Natriumchloridlösung aufgelöst und in eine 50-ml-Perfusor-Spritze aufgezogen. Der Perfusor wird auf Stufe III = 3 ml/h = 250 µg Stilamin^R 3 mg eingestellt (Braun Perfusor, Melsungen).

Tropfinfusion: 1 Ampulle Stilamin^R 3 mg wird in 480 ml Natriumchloridlösung aufgelöst. Der Tropf wird so eingestellt, daß ein Durchlauf von 40 ml/h = 250 µg Stilamin^R 3 mg/h gewährleistet ist (94,32).

Bei einer individuellen Dosierung werden 3,5 µg/kg KG/h empfohlen (74,32).

Erfahrungsgemäß kommt die Blutung nach etwa 6 - 8 Stunden zum Stillstand. Bei länger als 12 Stunden anhaltender Blutung muß klinisch entschieden werden (96).

Die Therapie sollte frühestens 48 Stunden nach Blutungsstopp abgesetzt werden (74,96).

Fehlindikationen für Somatostatin sind lebensgefährliche Blutungen an operablen Patienten, arterielle spritzende Blutungen und Hämorrhagien von Patienten unter Anticoagulation (31,74).

Nebenwirkungen

Trotz tagelanger Behandlungsdauer sind bislang keine gravierenden Nebenwirkungen beobachtet worden. Zu Beginn der Behandlung kann es zu einem Blutzuckerabfall kommen, da Somatostatin das endogene Glucagon inhibiert. Aufgrund der gleichzeitigen Hemmung der Insulinsekretion wird die Hypoglykämie nach 2 - 3 Stunden (33) wieder ausgeglichen (74,95). Anschließend kann es zu einem leichten Anstieg des Blutzuckers kommen. Langfristig sind die Blutzuckerwerte gegenüber der Norm leicht erhöht (74).

Bei insulinpflichtigen Diabetikern kann sich andererseits infolge Suppression von Glucagon ein Insulinspareffekt einstellen (74). Eine Blutzuckerkontrolle, bei Diabetikern alle 8 Stunden (74), wird in jedem Falle empfohlen (86,95, 33).

Gelegentlich wird ein flüchtiger Brechreiz sowie ein Hitzegefühl bei zu rascher Injektion beobachtet. Dies kann durch eine verzögerte Initial-Injektion vermieden werden. Bei einer Dauerinfusion werden diese Nebenwirkungen nicht beobachtet (95).

Somatostatin kann zu einer Sensibilisierung führen; daher sollte man wiederholte Behandlungen vermeiden (33).

Da eine teratogene Wirkung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, wird sowohl Frauen als auch Männern mindestens 3 Monate nach Somatostatin-Behandlung Kontrazeption empfohlen (95).

Kontraindikationen für Somatostatin sind Schwangerschaft, peri- und postnataler Bereich (Wochenbett, Stillzeit) (95, 33).

Wechselwirkungen

Somatostatin verlängert die Hexobarbital-Schlafzeit (95,33) und potenziert den Effekt von Penetrazol (33).

Weitere Indikationen für Somatostatin

Ösophagusvaricenblutung:

Aufgrund der Senkung der Splanchnikusdurchblutung und des Pfortaderdrucks wurde der Einsatz von Somatostatin auch bei der Ösophagusvaricenblutung diskutiert.

Die Erfolgsquote von Eisenburg (28) lag bei 40 %.

Trotzdem kann Somatostatin für diese Indikation zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden, zumal wirksame und kostengünstigere Maßnahmen wie Tamponade mit Ballonsonden, die medikamentöse Therapie mit Vasopressin-Analogen oder die endoskopische Sklerosierung verfügbar sind (44).

Es konnte auch gezeigt werden, daß Somatostatin bei Patienten mit Lebercirrhose keinerlei Einfluß auf die Hämodynamik der vom Splanchnikus versorgten Gefäße hat (34,35).

Vergleich Somatostatin mit Cimetidin

Es überrascht, daß zwei Substanzen, die beide die Sekretion der Magensäure hemmen, bei akut blutenden Ulcera so unterschiedliche therapeutische Wirksamkeit zeigen (59).

Die Überlegenheit des Somatostatins gegenüber Cimetidin ist sehr wahrscheinlich auf die stärkere Hemmung der Säuresekretion mit anhaltender pH-Erhöhung - wodurch die Blutgerinnungsvorgänge gefördert werden - und auf eine Drosselung der Splanchnikusdurchblutung um 20 - 30 % durch Somatostatin zurückzuführen. Möglicherweise spielt auch der gleichzeitig stimulierende Effekt von Somatostatin auf die Schleimproduktion im Magen eine zusätzliche Rolle.

Therapieschema der Poliklinik mit Cimetidin (Tagamet^R)

32 Patienten wurden mit Cimetidin (Tagamet^R) behandelt:

1 D: Ulcus duodeni

Th: 1.Tag Tagamet 150 mg/h
2.Tag Tagamet 75 mg/h + Somatostatin 250 ug/h
3.Tag -
4. - 6.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die

R: sistiert

2 D: gastro-intestinale Blutung unbekannter Lokalisation

Th: 1.Tag Tagamet 200 mg/h
2.Tag Tagamet 200 mg/h
3. - 5.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die

R: sistiert

3 D: erosive Gastritis

Th: SPV + Pyloroplastik
11. - 14.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die

R: sistiert

4 D: erosive Gastritis

Th: 1. - 3.Tag Tagamet 75 mg/h
4. - 17.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die

R: sistiert

5 D: Ösophagusvaricenblutung

Th: 1.Tag Tagamet 200 mg/h

R: Exitus

6 D: Ösophagusvaricenblutung

Th: 1. - 13.Tag Tagamet 75 mg/h
14. - 24.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die

R: sistiert

7 D: gastro-intestinale Blutung unbekannter Lokalisation

Th: 1.Tag Tagamet 200 mg/h
2.Tag Tagamet 75 mg/h

R: Exitus

8 D: Ulcus duodeni

Th: 1. - 7.Tag Tagamet 75 mg/h
8.Tag SPV + Pyloroplastik

R: sistiert

- 9 D: Ulcus duodeni
Th: 11.Tag Tagamet 3 x 200 mg
12., 13.Tag Tagamet 6 x 200 mg
14.Tag Tagamet 75 mg/h
15. - 22.Tag Tagamet 6 x 200 mg
23. - 29.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
R: sistiert
- 10 D: Mallory-Weiss
Th: 1.Tag Tagamet 150 mg/4 Std
2. - 5.Tag Tagamet 75 mg/h
6. - 13.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
R: sistiert
- 11 D: Ulcus duodeni
Th: 1.Tag Tagamet 150 mg/h
2.Tag Tagamet 75 mg/h + Somatostatin 300 ug/h
3.Tag Tagamet 75 mg/h
R: sistiert
- 12 D: erosive Gastroduodenitis, Ulcus duodeni
Th: 1.Tag Tagamet 150 mg/h
2. - 4.Tag Tagamet 75 mg/h
5. - 9.Tag Tagamet 6 x 200 mg
ab 10.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
R: sistiert
- 13 D: erosive Gastroduodenitis
Th: 1.Tag Tagamet 75 mg/h + Somatostatin 1000 ug/h
2., 3.Tag Tagamet 75 mg/h
4., 5.Tag Tagamet 6 x 200 mg +
Somatostatin 1000 ug/h
6.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg) +
Somatostatin 1000 ug/h
7.Tag Tagamet 75 mg/h
8.Tag SPV + Pyloroplastik
R: sistiert
- 14 D: gastro-intestinale Blutung unbekannter Lokalisation
Th: 1.Tag Tagamet 75 mg/h
R: Exitus
- 15 D: Ösophagusvaricenblutung
Th: 1.Tag Tagamet 75 mg/h
R: Exitus

- 16 D: erosive Gastroduodenitis, Ulcus duodeni
Th: 1., 2. Tag Tagamet 75 mg/h
3. Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)
R: ? Patient hat die Klinik auf eigene Verantwortung verlassen.
- 17 D: Ulcus ventriculi
Th: 1. Tag Tagamet 75 mg/h + Gastrotomie + SPV
21. Tag Tagamet 75 mg/h
22., 23. Tag Tagamet 75 mg/h
R: sistiert
- 18 D: Ösophagusvaricenblutung, Ulcus ventriculi
Th: 1. - 3. Tag Tagamet 75 mg/h
4. - 6. Tag Tagamet 75 mg/h +
Somatostatin 1000 ug/h
7., 8. Tag Tagamet 75 mg/h
R: sistiert
- 19 D: Ulcus duodeni
Th: 1. - 5. Tag Tagamet 75 mg/h
6., 7. Tag Tagamet 4 Tbl (à 200 mg)/die
12. - 14. Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
15. Tag SPV + Pyloroplastik
R: sistiert
- 20 D: erosive Gastroduodenitis, Ulcus duodeni, Mallory-Weiss
Th: 1. - 3. Tag Tagamet 75 mg/h
4. - 6. Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
R: ? Patient hat die Klinik auf eigene Verantwortung verlassen.
- 21 D: Ösophagusvaricenblutung
Th: 1. - 5. Tag Distraneurin
5. - 8. Tag Tagamet 75 mg/h
9. - 16. Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
R: ? Patient wurde verlegt
- 22 D: erosive Gastroduodenitis
Th: 1. - 9. Tag Tagamet 75 mg/h
8. Tag SPV + Pyloroplastik
R: sistiert
- 23 D: Ulcus duodeni
Th: 1. - 13. Tag Gastrocepin 3 x 20 mg/die
1. - 11. Tag Tagamet 2 Tbl (à 200 mg)/die
12., 13. Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
14. - 20. Tag Tagamet 2 Tbl (à 200 mg)/die +
Gastrocepin 2 Tbl/die
R: sistiert

- 24 D: Ulcus duodeni
Th: 1.Tag Tagamet 200 mg/4 Std
2. - 8.Tag Tagamet 6 Tbl (à 200 mg)/die
13. - 20.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
29.Tag SPV
R: sistiert
- 25 D: Ulcus ventriculi
Th: 1. - 6.Tag Tagamet 6 x 200 mg
R: Exitus
- 26 D: erosive Gastroduodenitis
Th: 1. - 8.Tag Tagamet 4 x 200 mg/die
9. - 16.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
R: sistiert
- 27 D: Ulcus duodeni
Th: 1. Tag Tagamet 2 x 200 mg
2. Tag Tagamet 6 x 200 mg
4. Tag SPV + Pyloroplastik
R: sistiert
- 28 D: Ösophagusvaricenblutung + Blutung unbekannter Lokalisation
Th: 1. - 32.Tag Tagamet 6 x 200 mg/die
R: verlegt, danach ad exitum gekommen
- 29 D: Ulcus duodeni
Th: 1.Tag Tagamet 4 Tbl (à 200 mg)
2. - 6.Tag Tagamet 8 Tbl (à 200 mg)/die
6.Tag SPV + Gastrojejunostomie
R: sistiert
- 30 D: gastro-intestinale Blutung unbekannter Lokalisation
Th: 2. - 4.Tag Tagamet 4 x 200 mg/die
5. - 9.Tag Tagamet 5 Tbl (à 200 mg)/die
R: sistiert
- 31 D: gastro-intestinale Blutung unbekannter Lokalisation
Th: 1. - 4.Tag Tagamet 75 mg/h
R: ? Patient wurde verlegt
- 32 D: Ulcus duodeni
Th: 1.Tag Tagamet 2 x 200 mg
2.Tag Tagamet 7 x 200 mg
3. - 7.Tag Tagamet 5 x 200 mg
8.Tag Tagamet 4 x 200 mg
9.Tag SPV + Pyloroplastik
R: sistiert

Diskussion

1977 wurde Cimetidin als erster H_2 -Blocker eingeführt. In der Poliklinik München wurden bis 1980 von 81 Patienten mit akuter gastro-intestinaler Blutung 32 Patienten mit Cimetidin behandelt. Die Ergebnisse sind unterschiedlich und vor allem abhängig von Alter, Nebenerkrankungen und Lokalisation der Blutung. 8 Patienten mit erosiver Gastro-duodenitis, erosiver Gastritis, Mallory-Weiss-Syndrom und zwei mit Ösophagusvaricenblutung konnten mit alleiniger Cimetidin-Therapie blutungsfrei entlassen werden.

4 Patienten benötigten eine zusätzliche Somatostatin-Gabe und 2 eine zusätzliche Gastrocepin-Gabe. Bei 9 Personen war eine SPV vonnöten, die durchschnittlich eine Woche nach Einlieferung durchgeführt wurde.

Alle mit Cimetidin und anschließender SPV behandelten Patienten konnten blutungsfrei das Krankenhaus verlassen. Es gab keinen einzigen Todesfall und keine einzige Nachblutung. Bei allen hat die Blutung sistiert.

Diese Beobachtung wird auch in einer Studie von Prof. Holle gemacht, in welcher bei 21 mit Cimetidin vorbehandelten und anschließend mit SPV therapierten Patienten kein einziger Todesfall und keine einzige Nachblutung verzeichnet werden, während es bei 4 % der mit SPV operierten, aber nicht mit H_2 -Blockern vorbehandelten Patienten zu einem Todesfall und bei 8 % zu einer Rezidivblutung gekommen war (34).

Eine ältere Studie von Prof. Holle bezüglich der Therapie akut blutender Ulcera in der Zeit von 1964 - 1973 ergab bei Anwendung der SPV eine Mortalitätsrate von 6,5 % und eine Nachblutungsrate von 2,7 % (35).

Man kann somit die Feststellung treffen, daß die Einführung der H_2 -Blocker die bereits sehr guten Operationsergebnisse signifikant verbessert hat.

Trotz Cimetidin-Gabe, allerdings ohne Operation, sind 6 Patienten verstorben. Aber bei diesen Patienten waren die Nebenerkrankungen zu schwerwiegend, so daß eine adäquate Therapie der gastro-intestinalen Blutung von vornherein zum Scheitern verurteilt war.

Im einzelnen handelte es sich um:

1. Ösophagusvaricenblutung bei einem 90jährigen;
2. Ösophagusvaricenblutung mit Lebercirrhose;
3. Ösophagusvaricenblutung mit chronischer Pancreatitis, septischem Fieber;
4. Ulcus ventriculi mit chronischer Lungenstauung bei Linksherzinsuffizienz;
5. unbekannte Lokalisation bei einem 74jährigen nach Reanimation;
6. unbekannte Lokalisation bei einem 72jährigen mit Nierenversagen.

Eine vollständige Diagnose war in den beiden letztgenannten Fällen nicht möglich, da die Schwere der Nebenerkrankung im Vordergrund stand und somit zwar eine gastro-intestinale Blutung aufgrund von Teerstuhl und Hämatemesis diagnostiziert werden konnte, aber nicht der Ort der Blutung. Der Exitus trat in beiden Fällen bereits am Tag nach der Aufnahme ein.

4 Patienten haben die Klinik verlassen bzw wurden verlegt, ohne daß man in Erfahrung bringen konnte, wie es ihnen weiterhin ergangen war.

Von den 81 Patienten mit akuter gastro-intestinaler Blutung wurden 4 mit Somatostatin (zusätzlich zu Cimetidin) behandelt. Es handelte sich um zwei Ulcera duodeni, ein Ulcus ventriculi + Ösophagusvaricen und eine erosive Gastroduodenitis, die allerdings noch eine SPV benötigte. Alle Patienten konnten als derzeit blutungsfrei entlassen werden.

Bei Verdacht auf eine gastro-intestinale Blutung muß die Lokalisation festgestellt werden. Man erreicht dies am besten mit der Notfallendoskopie. Neben der Diagnostik kann auch eine eventuelle Soforttherapie zB in Form von Laserkoagulation durchgeführt werden. Wenn die Hämorrhagie nicht spontan sistiert, medikamentös nicht zum Stillstand kommt oder via Endoskop kein Erfolg zu verzeichnen ist, muß frühzeitig operiert werden.

Die Operation besteht meist nur aus der einfachen Übernähung bei Perforation oder Excision des Ulcus mit gezielter Gefäßunterbindung. Nach der Excision wird der Defekt als atypische Pyloroplastik versorgt. Die SPV wird dann 6 Wochen oder noch später durchgeführt, wenn die zwischenzeitlich durchgeführte Volldiagnostik eine peptische Ulcuskrankheit bestätigt hat. Nur bei Patienten mit einer typischen Ulcusanamnese und ohne ernsthafte Anzeichen einer Peritonitis, bei denen eine frühzeitige Operation vonnöten ist, ist die Indikation einer SPV + Pyloroplastik als Frühoperation zu erwägen (34).

Läßt eine Nebenerkrankung oder der Allgemeinzustand des Patienten einen chirurgischen Eingriff nicht zu, soll mit Somatostatin versucht werden, die Blutung zum Stillstand zu bringen.

Viele Studien haben den erfolgreichen Einsatz von Somatostatin bei der akuten gastro-intestinalen Blutung bestätigt. Man darf aber hierbei nicht übersehen, daß die Wirkung von Somatostatin auf der Drosselung der Splanchnikusdurchblutung liegt, also der venöse Blutfluß gehemmt wird. Auch die Wirksamkeit von Somatostatin bei einer Ösophagusvarizenblutung ist sehr umstritten, da Gefäße cirrhotisch veränderter Leber vom Splanchnikus in der Hämodynamik nicht beeinflußt werden.

Bei Aussagen über die Effektivität von Pharmaka in der Behandlung von Blutungen aus peptischen Ulcera oder Streßläsionen im oberen Gastrointestinaltrakt muß die Tatsache berücksichtigt werden, daß etwa 80 % der leichten Hämorrhagien spontan sistieren.

Dieser Prozentsatz entspricht auch den besten Ergebnissen, die mit Cimetidin erzielt wurden. Daraus erhebt sich die Frage, war es nun Cimetidin, oder wäre die Blutung auch von selbst zum Stillstand gekommen? Die Befürworter einer notfallmäßigen Cimetidin-Therapie hatten in 24 % der Fälle noch eine endoskopisch nachgewiesene, frische Blutungsquelle und konnten dabei in 75 % einen Blutungsstop, allerdings nur mit hochdosierten Cimetidindosen (2400 µg und mehr/die), erreichen.

In der Chirurgischen Poliklinik konnte von den 32 mit Cimetidin behandelten Patienten nur bei 8 Personen die Blutung mit alleiniger Cimetidin-Therapie zum Stehen gebracht werden. 4 Patienten benötigten zusätzlich Somatostatin und 2 Patienten Gastrocepin. 9 Patienten mußten operiert werden.

Bei anderen Studien ergab sich, daß sich Cimetidin bei der akuten Blutung als alleinige Medikation "nicht sehr bewährt hätte", bis hin zu der Feststellung, es hätte keine bessere Wirkung als Placebo.

Gibt man Cimetidin präoperativ vor einer SPV mit Pyloroplastik, so sinkt die Mortalitätsrate von 4 % auf 0 % und die Rezidivblutung von 8 % ebenfalls auf 0 % (34). Diese Zahlen entstammen retrospektiven Studien in der Münchner Poliklinik (34, 35) in der Zeit von 1964 - 1977 (ohne Cimetidin) und 1978 - 1979 (mit Cimetidin). Der H_2 -Blocker Cimetidin hat sich hier als Zusatzmedikation bei der Therapie akuter gastro-intestinaler Blutungen bewährt.

Es besteht die einheitliche Auffassung, daß Cimetidin ein gutes Mittel zur Prophylaxe gastro-intestinaler Blutungen ist. Eine einmalige Abenddosis von 400 mg ist ausreichend. Allerdings steht auch fest, daß die Rezidivneigung nicht beeinflußt wird. Somit müßte das Medikament dauernd eingenommen werden. Die bekannten Nebenwirkungen von Cimetidin sind bei Kurzzeitanwendung selten und unbedenklich. Zur Dauertherapie eignet es sich nicht, da es keine kausale Therapiequalitäten besitzt. Insbesondere bei der adjuvanten Therapie sollen eventuelle Interferenzwirkungen bedacht werden. Außerdem sollte bei Patienten, die überzogen wirksame Medikamente einnehmen, parallel eine Ulcusprophylaxe betrieben werden.

Eine große Anzahl der Patienten mit akuter gastro-intestinaler Blutung sind Alkoholiker, die an Ösophagusvaricen und erosiven Gastritiden leiden. Aus diesem Personenkreis stammt auch die verhältnismäßig große Anzahl derjenigen, die das Krankenhaus " auf eigene Verantwortung " verlassen. Wegen ihrer Unberechenbarkeit sind prophylaktische Maßnahmen meist vergeblich. Man sieht diese Patienten erst wieder, wenn ein akutes Blutungsrezidiv eingetreten ist. Die Prognose ist hierbei denkbar schlecht. Zum einen in Bezug auf die Neben Erkrankungen (Lebercirrhose, Pancreatitis), zum anderen in Bezug auf die Blutungsquelle (Ösophagusvaricen), und natürlich in Bezug auf das eigentliche Grundleiden, nämlich auf den chronischen Äthylismus. Auch nach erfolgreichen therapeutischen Eingriffen ist bei einem Alkoholiker die Wahrscheinlichkeit eines erneuten gastro-intestinalen Notfalles größer als bei einem Nichttrinker. 10 % der in die Poliklinik mit akuter gastro-intestinaler Blutung eingelieferten Patienten waren eindeutig Alkoholiker, bei weiteren 10 % bestand der dringende Verdacht. Diese unverhältnismäßig große Zahl dürfte durch die zentrale Lage der Klinik bedingt sein.

Einen weiteren großen Prozentsatz von akuten gastro-intestinalen Blutungen stellen die Ausländer (Gastarbeiter). 17 % der Patienten, die in der Zeit von 1977 - 1980 wegen einer akuten gastro-intestinalen Blutung in der Poliklinik behandelt wurden, waren Gastarbeiter. Sie trugen entscheidend dazu bei, daß der 1. Altersgipfel der gastro-intestinalen Blutung zwischen 30 und 40 Jahren liegt.

Die Ursachen dürften außer im Alkohol und Nikotingenuß auch in sozioökonomischen Faktoren zu suchen sein. Das sind Dauerstreßsituationen, die einen wesentlichen Faktor für die Entstehung von Ulcera darstellen. In schwieriger sozialer Lage lebende Arbeitnehmer sollten im Verdachtsfalle hinsichtlich eines Ulcusleidens vollständig untersucht werden und eventuell prophylaktisch mit Antacida bzw mit H_2 -Blockern behandelt werden. Nur so kann die große Anzahl von sogenannten "Gastarbeiter-Ulcera" reduziert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei einer akuten gastro-intestinalen Blutung zuerst eine Schocktherapie und anschließend die endoskopische Abklärung durchzuführen ist. Medikament der Wahl ist Somatostatin, im Perfusor, eventuell kombiniert mit Cimetidin. Nur ausnahmsweise soll innerhalb der ersten Stunden operiert werden. Mit Hilfe der H_2 -Blocker können die Blutung und der Schockzustand fast stets temporär beherrscht werden. Cimetidin und Somatostatin haben beeindruckende Ergebnisse erbracht und eine frühzeitige SPV + Pyloroplastik ermöglicht. Cimetidin und Somatostatin sind brauchbare Medikamente zur Prophylaxe und Therapie gastro-intestinaler Blutungen, aber keine alleinige Therapie der Wahl im Notfall oder zur Dauertherapie.

Nach den Erfahrungen an der Chirurgischen Universitäts-Poliklinik München (F. Holle, 1964 - 1982) sind die H_2 -Blocker-Substanzen in den circum-operativen Phasen als Adjuvantien gut brauchbar. Ihre Anwendung muß zeitlich limitiert bleiben, da sie bei Daueranwendung eine ungünstige Beeinflussung der gesamten Säurekapazität der Magenschleimhaut hervorrufen.

Die zuverlässigsten Garanten für eine permanente Reduktion der Säurekapazität sind

- a) die frühzeitige vollständige Diagnostik des Ulcusleidens;
- b) der frühzeitige Entschluß zur operativen Therapie durch
- c) SPV mit form- und funktionsgerechter Pyloroplastik, bevor sich das Ulcusleiden in seiner chronischen Form etabliert hat.

- 1 Bardhan K.D., Cole D.S., Hawkins B.W., Franks C.R.
"Does treatment with cimetidine extended beyond initial healing of duodenal ulcer reduce the subsequent relapse rate?"
aus: Brit.med.Journal 284 (1982), pg 621
- 2 Bauch W., Coesfeld
"Entstehung des bisher bedeutendsten Wirkprinzips in der Ulkustherapie"
aus: Inform.Arzt, Jg 10, 17 1982, S.52
- 3 Bauer H.
Chirurgische Poliklinik der Universität München
"Cimetidin in der präoperativen Behandlung akut blutender gastroduodenaler Läsionen"
aus: Münch.med.Wochenschrift 121 (1979) Nr.34, S.1085
- 4 Bauer H., Doenicke A., Holle F.
Chirurgische Poliklinik der Universität München
"Kasuistische Mitteilung über Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie gastrointestinaler Blutungen mit Cimetidin oder Somatostatin bei Schwerstkranken."
aus: Anaesthesist 26 (1977), S.664
- 5 Bauer H.
Chirurgische Poliklinik der Universität München
"Cimetidin in der präoperativen Behandlung akut blutender gastrointestinaler Läsionen"
aus: Münch.med.Wochenschrift 121 (1979) Nr 34, S.1086
- 6 Becker H.D., Schafmayer A., Börger H.W.
Klinik und Poliklinik für Allgemeinchirurgie der Universität Göttingen
"Die Behandlung der Blutung aus akuten Schleimhautläsionen des Magens und Duodenums durch Secretin"
aus: Der Chirurg 50, 1979, S.87
- 7 Becker H.D., Schafmayer A., Börger H.W.
Klinik und Poliklinik für Allgemeinchirurgie der Universität Göttingen
"Die Behandlung der Blutung aus akuten Schleimhautläsionen des Magens und Duodenums durch Secretin"
aus: Der Chirurg 50, 1979, S.89

- 8 Berchtold R., Aeberhard P.
"Massive obere und untere gastrointestinale Blutungen"
aus: Heberer: Indikation zur Operation, S. 478
- 9 Bodemar G., Walan A.
"Maintenance treatment of recurrent peptic ulcers
by cimetidine"
aus: Lancet 1978/I S. 403
- 10 Boughton L.J.
Br. J. Clin. Pharmacol. 1981; 12: 155
aus: moderne medizin 11 (1983), S. 69
- 11 Brunner G., Lösger H., Harke U.
Abt. für Gastroenterologie, Zentrum Innere Medizin,
Medizinische Hochschule Hannover
"Ranitidin in der Behandlung cimetidinresistenter
Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt"
aus: Therapiewoche 32 (1982), S. 4154
- 12 Creutzfeld W., Arnold R.
Metabolism 27, Suppl. 1, 1309-1315, 1978
aus: Stilamin^R Somatostatin Serono: Wirkungsmechanismus, S. 13
- 13 Desmond, P.V.
Ann. Intern. Med. 1980; 93: 266
Klotz U.
N. Engl. J. Med. 1980; 302: 1012
aus: moderne medizin 11 (1983), S. 69
- 14 Domschke W.
Medizinische Klinik mit Poliklinik der Universität
Nürnberg-Erlangen
"Fortschritte in der Ulkustherapie"
17. Kurs für Praktische Gastroenterologie, Erlangen 1982
aus: Fortschr. Med. 101. Jg. (1983), Nr. 13, S. 576
- 15 Feifel G., Teichmann R.
"Blutungen aus akuten gastroduodenalen Schleimhautläsionen
unter Streß und Arzneimitteleinfluß"
aus: Heberer: Indikation zur Operation, S. 489

- 16 Feifel G., Teichmann R.
"Blutungen aus akuten gastroduodenalen Schleimhautläsionen unter Streß und Arzneimittelleinfluß"
aus: Heberer: Indikation zur Operation, S.490
- 17 Freely J.
N.Engl.J.Med.1981;304:692
aus: moderne medizin 11 (1983), S.69
- 18 Fritsch W.P.
"Medikamentöse Langzeittherapie des peptischen Ulcus-leidens"
aus: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 107 (1982), S.1681
- 19 Frühmorgen P.
Medizinische Klinik mit Poliklinik, Erlangen
"Blutendes Gastroduodenalulcus: Heutiger Stand der konservativen Therapie"
aus: Mk.Ärztl.Fortbildung 31 (1981), Heft 20, S.782
- 20 Frühmorgen P.
Medizinische Klinik mit Poliklinik, Erlangen
"Blutendes Gastroduodenalulcus: Heutiger Stand der konservativen Therapie"
aus: Mk.Ärztl.Fortbildung 31 (1981), Heft 20, S.780
- 21 Frühmorgen P.
Medizinische Klinik mit Poliklinik, Erlangen
"Blutendes Gastroduodenalulcus: Heutiger Stand der konservativen Therapie"
aus: Mk.Ärztl.Fortbildung 31 (1981), Heft 20, S.783
- 22 Gentsch H.H.
Chirurgische Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
"Pathogenese und Prophylaxe der Streßblutung"
Fortbildungsseminar: "Peptische und biliäre Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt", München 1980
aus: euromed 5/81, S.314

- 23 Gentsch H.H.
Chirurgische Klinik und Poliklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
"Pathogenese und Prophylaxe der Streßblutung"
aus: euromed 5/81, S.314
- 24 Gugler R., Musch E.
Medizinische Klinik der Universität Bonn
"Cimetidin und neuere H₂-Rezeptorenblocker in der
Therapie gastrointestinaler Erkrankungen"
aus: MedWelt Bd 33/Heft 31/32 1982, S.1085
- 25 Gugler R., Musch E.
Medizinische Klinik der Universität Bonn
"Cimetidin und neuere H₂-Rezeptorenblocker in der
Therapie gastrointestinaler Erkrankungen"
aus: MedWelt Bd 33/Heft 31/32 1982, S.1086
- 26 Gugler R., Musch E.
Medizinische Klinik der Universität Bonn
"Cimetidin und neuere H₂-Rezeptorenblocker in der
Therapie gastrointestinaler Erkrankungen"
aus: MedWelt Bd 33/Heft 31/32 1982, S.1084
- 27 Halford N.H.G.
Clin.Pharmacol.Ther.1981;29:251
aus: moderne medizin 11 (1983), S.69
- 28 Hansel J.
"Blutungen aus Magen und Darm gezielt zum Stehen bringen"
Seminar "Therapie akuter Blutungen aus dem oberen
Gastrointestinaltrakt", München 1981
aus: Praxis-Kurier 18, Mai 1981, S.63
- 29 Hentschel E.
I.med.Abt., Hanusch-Krankenhaus, Wien
"Prophylaxe des Rezidivulcus"
aus: euromed 5/81, S.310

- 30 Hetzel D.J.
Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia
Brit.med.J.282:1512,1981
aus: Praxis-Kurier 39,1981,S.39
moderne medizin 11 (1983),S.69
- 31 Hoc S.
"Portrait eines Pharmakons:Somatostatin
Blutungen stillen,Sekretion hemmen"
aus: selecta 9,18.Februar 1983,S.791
- 32 Hoc S.
"Portrait eines Pharmakons:Somatostatin
Blutungen stillen,Sekretion hemmen"
aus: selecta 9,18.Februar 1983,S.788
- 33 Hoc S.
"Portrait eines Pharmakons:Somatostatin
Blutungen stillen,Sekretion hemmen"
aus: selecta 9,18.Februar 1983,S.793
- 34 Holle F.,Holle G.E.
Chirurgische Poliklinik der Universität München
"Vagotomy and Pyloroplasty" 1980,S.109
- 35 Holle F.,Andersson S.
"Vagotomy.Latest Advances" 1974,S.206 ff
- 36 Holtermüller K.H.
"Was ist gesichert in der konservativen Ulcusterapie?"
aus: Internist (Berl.) 23 (1982),S.653
- 37 Hotz J.
Medizinische Klinik und Poliklinik,Abt.f.Gastroenterologie,
Universität Essen
"Cimetidin.Wirkungsweise und klinische Wirksamkeit bei
verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen"
aus: Z.Gastroenterologie 18 (1980),S.358

- 38 Hotz J.
Medizinische Klinik und Poliklinik, Abt.f.Gastroenterologie,
Universität Essen
"Cimetidin.Wirkungsweise und klinische Wirksamkeit bei
verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen"
aus: Z.Gastroenterologie 18 (1980), S.355
- 39 Hotz J.
Medizinische Klinik und Poliklinik, Abt.f.Gastroenterologie,
Universität Essen
"Cimetidin.Wirkungsweise und klinische Wirksamkeit bei
verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen"
aus: Z.Gastroenterologie 18 (1980), S.356
- 40 Hotz J.
Medizinische Klinik und Poliklinik, Abt.f.Gastroenterologie,
Universität Essen
"Cimetidin.Wirkungsweise und klinische Wirksamkeit bei
verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen"
aus: Z.Gastroenterologie 18 (1980), S.361
- 41 Hotz J., Singer M.V.
Medizinische Klinik und Poliklinik, Universität Essen
"Therapeutische Möglichkeiten mit Somatostatin in der
Gastroenterologie"
aus: Sonderdruck Med.Klinik 77 (1982), 555-558 (Nr.19), S.3
- 42 Hotz J., Singer M.V.
Medizinische Klinik und Poliklinik, Universität Essen
"Therapeutische Möglichkeiten mit Somatostatin in der
Gastroenterologie"
aus: Sonderdruck Med.Klinik 77 (1982), 555-558 (Nr.19), S.4
- 43 Hotz J., Singer M.V.
Medizinische Klinik und Poliklinik, Universität Essen
"Therapeutische Möglichkeiten mit Somatostatin in der
Gastroenterologie"
aus: Sonderdruck Med.Klinik 77 (1982), 555-558 (Nr.19), S.6
- 44 Hotz J., Singer M.V.
Medizinische Klinik und Poliklinik, Universität Essen
"Therapeutische Möglichkeiten mit Somatostatin in der
Gastroenterologie"
aus: Sonderdruck Med.Klinik 77 (1982), 555-558 (Nr.19), S.7

- 45 Hotz J., Singer M.V.
Medizinische Klinik und Poliklinik, Universität Essen
"Therapeutische Möglichkeiten mit Somatostatin in der
Gastroenterologie"
aus: Sonderdruck Med.Klinik 77 (1982), 555-558 (Nr.19), S.8
- 46 Idris G.
"Eine neue Waffe gegen das peptische Ulkus"
Weltkongreß für Gastroenterologie, Stockholm 1982
aus: selecta Supplement, Heft 8, 1982, S.14
- 47 Idris G.
"Eine neue Waffe gegen das peptische Ulkus"
Weltkongreß für Gastroenterologie, Stockholm 1982
aus: selecta Supplement, Heft 8, 1982, S.15
- 48 Jackson J.E.
Am.Rev.Respir.Dis. 1981; 123:615
aus: moderne medizin 11 (1983), S.69
- 49 Kayasseh L.
Seminar über Gastrointestinale Notfalltherapie, Athen 1981
"Medikamentöse Behandlung beim blutenden Magengeschwür"
aus: Med.Klinik 76 (1981), Nr.17, S.8
- 50 Kayasseh L., Gyr K., Keller U., Stalder G.A., Wall M.
Abt.für Gastroenterologie des Departments für Innere
Medizin, Kantonsspital Basel
"Somatostatin versus Cimetidin bei akuter gastrointestinaler
Blutung"
aus: serono aktuell 1
- 51 Khoury W.
Gastroenterology 1979; 76:1169
aus: moderne medizin 11 (1983), S.69
- 52 Klotz U.
"Interferenzen mit Cimetidin: Dosis reduzieren"
18.Stuttgarter Fortbildungskongreß für praktische
Medizin, 1982
aus: moderne medizin 11 (1983), S.40

- 53 Knapp A.
New York Albert Einstein College of Medicine
aus: moderne medizin 11 (1983),S.8
- 54 Kommerell B.
Zentrum für Innere Medizin IV,Gastroenterologie,
Universität Heidelberg
"Diagnostik bei Blutungen aus dem oberen
Gastrointestinaltrakt"
aus: diagnostik 10:74 (1977)
- 55 Kommerell B.
Zentrum für Innere Medizin IV,Gastroenterologie,
Universität Heidelberg
"Diagnostik bei Blutungen aus dem oberen
Gastrointestinaltrakt"
aus: diagnostik 10:75 (1977)
- 56 Kommerell B.
Zentrum für Innere Medizin IV,Gastroenterologie,
Universität Heidelberg
"Diagnostik bei Blutungen aus dem oberen
Gastrointestinaltrakt"
aus: diagnostik 10:76 (1977)
- 57 Kratochvil P.,Brandstätter G.
II.Med.Abt. des Landeskrankenhauses Graz
"Moderne Aspekte der konservativen Ulkustherapie"
aus: Therapiewoche 31 (1981),S.3829
- 58 Kratochvil P.,Brandstätter G.
II.Med.Abt. des Landeskrankenhauses Graz
"Moderne Aspekte der konservativen Ulkustherapie"
aus: Therapiewoche 31 (1981),S.3828
- 59 Limberg B.,Kommerell B.
Abt.für Gastroenterologie,Med.Universitätsklinik
Heidelberg
"Somatostatin zur Behandlung von Cimetidin-resistenten
gastroduodenalen Blutungen"
aus: serono aktuell 2, S.5

- 60 Lübeck P., Herrmann W.
III. Med. Abt. des Allgemeinen Krankenhauses Altona, Hamburg
"Auswirkungen von Cimetidin und Ranitidin auf die
plasmatische Gerinnungsfähigkeit des Blutes"
aus: Deutsche Med. Wochenschrift 107 (1982), S. 1671
- 61 Melvin P., Wetherille R.E., Onstad G.R., Andersen R.C.
Department of Surgery and Medicine, Hennepin County
Medical Centre, Minneapolis, Minn.
"Control of acute gastroduodenal hemorrhage with
Cimetidine"
aus: Surgery Vol. 84 Number 4 1978 pg 511
- 62 Melvin P., Wetherille R.E., Onstad G.R., Andersen R.C.
Department of Surgery and Medicine, Hennepin County
Medical Centre, Minneapolis, Minn.
"Control of acute gastroduodenal hemorrhage with
Cimetidine"
aus: Surgery Vol. 84 Number 4 1978 pg 510
- 63 Merkle N.M., Hupfau G., Herfarth Ch.
Abt. für Allgemeine Chirurgie des Departments für
Chirurgie der Universität Ulm
"Kriterien zur Prognose der oberen Gastrointestinalblutung"
aus: MedWelt Bd 32/Heft 39 1981 S. 1431
- 64 Misiewicz J.J.
Central Middlesex Hospital, London
"Ulcus duodeni: Erhaltungstherapie mit Cimetidin"
aus: Mk. Ärztliche Fortbildung 31 (1981), Heft 20, S. VIII
- 65 Panijel M.
Frankfurt
"Behandlung des Ulcus duodeni"
aus: Medizinische Klinik 76 (1981) Nr. 16, S. 453
- 66 Panijel M.
Frankfurt
"Behandlung des Ulcus duodeni"
aus: Medizinische Klinik 76 (1981) Nr. 16, S. 455

- 67 Reichlin B., Kayasseh L., Gyr K., Stalder A.
Abt. für Gastroenterologie des Departments für Innere
Medizin, Kantonsspital Basel
"Behandlung oberer Gastrointestinalblutungen mit
Somatostatin"
aus: Sonderdruck MMW, 124. Jg 1982, Heft 40 (S. 867-868), S. 5
- 68 Rösch W.
Medizinische Klinik am Krankenhaus Nordwest, Frankfurt
"Ulkuetherapie heute"
aus: Inform. Arzt, Jg 11, 9 (1983), S. 20
- 69 Rösch W.
Medizinische Klinik am Krankenhaus Nordwest, Frankfurt
"Ulkuetherapie heute"
aus: Inform. Arzt, Jg 11, 9 (1983), S. 22
- 70 Rogers J. F.
Pharmacol. Ther. 31, 2, 261 (1982)
aus: Therapeutische Rundschau 1982, S. 12
- 71 Rothmund M.
Chirurgische Universitätsklinik Mainz
"Cimetidin und Ulcus-Chirurgie"
aus: Deutsche Med. Wochenschrift, Nr. 13, 108 (1983), S. 484
- 72 Schalhorn B.
München
"Somatostatin stoppt Magen-Darm-Blutung"
aus: Sonderdruck Med. Klinik 77 (1982), 490-492 (Nr. 16/17), S. 2
- 73 Schalhorn B.
München
"Somatostatin stoppt Magen-Darm-Blutung"
aus: Sonderdruck Med. Klinik 77 (1982), 490-492 (Nr. 16/17), S. 4
- 74 Schalhorn B.
München
"Somatostatin stoppt Magen-Darm-Blutung"
aus: Sonderdruck Med. Klinik 77 (1982), 490-492 (Nr. 16/17), S. 6

- 75 Schalhorn B.
 München
 "Somatostatin stoppt Magen-Darm-Blutung"
 aus: Sonderdruck Med.Klinik 77 (1982), 490-492 (Nr.16/17), S.5
- 76 Schusdziarra V., Harris V., Unger R.H.
 Endocrinology 104, 109-110, 1979
 aus: Stilamin^R Somatostatin Serono: Pharmakokinetik, S.24
- 77 Serlin, M.J.
 Lancet 1979; 2: 317
 aus: moderne medizin 11 (1983), S.69
- 78 Simon B.
 Abt. Innere Medizin IV der Med. Universitätsklinik Heidelberg
 "Waffen gegen die peptischen Geschwüre"
 Gastroenterologisches Seminar, Freiburg 1982
 aus: selecta 15, 1983, S.1358
- 79 Simon B., Müller P., Damann H.G., Kather H.
 Abt. Innere Medizin IV der Med. Universitätsklinik Heidelberg
 I. Med. Universitätsklinik, Klinikum Hamburg-Eppendorf
 "Ranitidin: Eine Alternative für Cimetidin in der Therapie
 des Ulcus duodeni?"
 aus: Münchner med. Wochenschrift 123 (1981) Nr. 25, S. 1050
- 80 Simon B., Müller P., Damann H.G., Seitz H.
 Abt. Innere Medizin IV der Med. Universitätsklinik Heidelberg
 I. Med. Universitätsklinik, Klinikum Hamburg-Eppendorf
 "Therapie der Ulcus-duodeni-Erkrankung"
 aus: DIA 6 1982, S.22
- 81 Simon B., Müller P., Kather H., Kommerell B.
 Abt. Innere Medizin IV der Med. Universitätsklinik Heidelberg
 "Nebenwirkungen einer Cimetidin-Therapie,
 Ausblick auf neue H₂-Rezeptorenblocker"
 aus: MEDICA, 2. Jg, 1981, Heft 7, S.486
- 82 Steinheber F.
 Gastroenterologische Abt., Coney Island Hospital, New York
 "Notfallsituation: Die Blutung aus dem proximalen
 Verdauungstrakt"
 aus: TEMPO MEDICAL Nr.14 - Aug 1982 S.38

- 83 Steinheber F.
Gastroenterologische Abt., Coney Island Hospital, New York
"Notfallsituation: Die Blutung aus dem proximalen
Verdauungstrakt"
aus: TEMPO MEDICAL Nr. 14 - Aug 1982 S. 42
- 84 Stock K.P., Rösch W., Stolte M.
Medizinische Klinik mit Poliklinik Erlangen
Pathologisches Institut der Univ. Erlangen-Nürnberg
"Gastrointestinale Blutung - Angiodysplasie"
aus: Fortschritte der Medizin, 99. Jg (1981), Nr. 29, S. 1149
- 85 Telerman-Toppet W.
Ann. Intern. Med. 1981; 94: 54
aus: moderne medizin 11 (1983), S. 69
- 86 Usadel K.H., Schwedes U., Wdowinski J.M.
Zentrum der Inneren Medizin der Universität Frankfurt
"Zur pharmakologischen Wirkung von Somatostatin bei
akuten Organläsionen"
aus: Innere Medizin 9. Jg., Nr. 4 (1982), S. 204-208, S. 4
- 87 Usadel K.H.
Z. Gastroenterologie, Supl. 14, 81, 1978
Usadel K.H.
Z. Gastroenterologie, Supl. 17, 619, 1979
Schwedes U.
Hormone and Metabolic Research 11, 647, 1979
aus: Stilamin^R Somatostatin Serono:
In klinischer Erprobung, S. 26
- 88 Wehr M., Schäfer K., Bode J. Chr.
Medizinische Klinik der Universität Marburg
"Granulozytopenie unter Cimetidintherapie"
aus: Deutsche med. Wochenschrift 105 (1980), S. 1571
- 89 Zumtobel V., Teichmann R.K., Inthorn D.
Chir. Universitätsklinik München, Klinikum Großhadern
"Zur Prophylaxe und Therapie gastroduodenaler
Stressblutungen bei Intensivpatienten mit dem
Histamin-H₂-Rezeptoren-Antagonisten Cimetidin"
aus: Langenbecks Archiv/Chirurg. Suppl., Chirurg. Forum 1979,
S. 249

- 90 "Cimetidin in der Therapie gastrointestinaler
Erkrankungen"
aus: Deutsches Ärzteblatt, Nr. 40 (1981), S. 1876
- 91 "Waffen gegen die peptischen Geschwüre"
Gastroenterologisches Seminar, Freiburg 1982
aus: selecta 15, 1983, S. 1360
- 92 "Somatostatin stillt Blutungen"
aus: selecta 20, 18. Mai 1981, S. 1592
- 93 "Somatostatin als potenter Inhibitor"
aus: selecta 15, 11. April 1983, S. 1362
- 94 aus: Stilamin^R Somatostatin Serono: Dosierung, S. 19
- 95 aus: Stilamin^R Somatostatin Serono: Nebenwirkungen, S. 22
- 96 aus: Stilamin^R Somatostatin Serono: Anwendung, S. 17

Lebenslauf

Ich, Gerhard Theodossiades, wurde am 17. Juni 1952 als Sohn von Dr. Solon Theodossiades und Frau Elfriede, geborene Zdansky, in Wien geboren.

1956 zogen meine Eltern und ich nach Bad Tölz und erwarben die deutsche Staatsbürgerschaft.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich in Bad Tölz die Volksschule und von 1962 bis 1969 das Gymnasium. 1969 bis 1971 verbrachte ich im Privaten Knabeninstitut Kamber in Berg/Starnberger See und beendete das 13. Schuljahr im Privat-Gymnasium Dr. Naundorf in München. Das Abitur legte ich im Gymnasium Grafing vor einer staatlichen Prüfungskommission ab.

1973 bis 1976 studierte ich Jura an der LMU München und mußte aufgrund des Hochschulrahmengesetzes das Studium abbrechen. 1976 habe ich auf der chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Bad Tölz einen halbjährigen volontären Krankenpflagedienst absolviert.

Juli 1976 bis November 1977 war ich hauptberuflicher Rettungssanitäter beim Bayerischen Roten Kreuz in Bad Tölz. Seitdem bin ich Mitglied der Sanitätskolonne Bad Tölz als Ausbilder für Erste Hilfe, für den Sanitätsdienst, im Katastrophenschutz und, seit meiner Approbation, als Kolonnenarzt.

November 1977 begann ich das Medizinstudium an der LMU München und legte die ärztliche Vorprüfung im Sommer 1979 mit Erfolg ab. Es folgten jeweils im Sommer 1980, 1982 und 1983 der erste, zweite und dritte Teil des Staatsexamens.

Das Praktische Jahr absolvierte ich im Klinikum Ingolstadt (Innere Medizin), Universitätsklinik München-Nußbaumstraße und Poliklinik (Chirurgie) sowie im Klinikum Großhadern (HNO).

Januar bis Juli 1984 war ich Assistenzarzt in der Praxis eines niedergelassenen Chirurgen.

Seit 1. Juli 1984 bin ich Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Bad Tölz.


(G. Theodossiades)

